

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

**Химия и биологическая активность
синтетических и природных соединений**

АЗОТИСТЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ И АЛКАЛОИДЫ

*Под редакцией докт. хим. наук В.Г. Карцева
и акад. Г.А. Толстикова*

Том 1

Москва 2001

Компания InterBioScreen Ltd.
Благотворительный фонд "Научное партнерство"
Российская Академия Наук
Московский Государственный Университет

Материалы Первой Международной конференции
**"Химия и биологическая активность
азотистых гетероциклов и алкалоидов"** (том 1)

Москва, 9-12 октября 2001г.

Генеральный спонсор и организатор конференции – компания InterBioScreen Ltd.

Редакционная коллегия

Аветисян А.А.	(Армения)	Кемертелидзе Э.П.	(Грузия)
Андронати С.А.	(Украина)	Кухарь В.П.	(Украина)
Ахрем А.А.	(Беларусь)	Лозинский М.О.	(Украина)
Белецкая И.П.	(Россия)	Минкин В.И.	(Россия)
Влад П.Ф.	(Молдова)	Пирузян Л.А.	(Россия)
Зефилов Н.С.	(Россия)	Толстиков Г.А.	главн. редактор, (Россия)
Еляков Г.Б.	(Россия)	Трофимов Б.А.	(Россия)
Карцев В.Г.	зам. главн. редактора, (Россия)	Чупахин О.Н.	(Россия)

Региональные члены редколлегии:

Абдувахобов А.А.	(Узбекистан)	Поройков В.В.	(Россия)
Адекенов С.М.	(Казахстан)	Пралиев К.Д.	(Казахстан)
Граник В.Г.	(Россия)	Серкерев С.В.	(Азербайджан)
Григорьев И.А.	(Россия)	Станкявичус А.П.	(Литва)
Довлатян В.В.	(Армения)	Страков А.Я.	(Латвия)
Ивин Б.А.	(Россия)	Хиля В.П.	(Украина)
Костяновский Р.Г.	(Россия)	Хоштария Т.Е.	(Грузия)
Лахвич Ф.А.	(Беларусь)	Шахидоятов Х.М.	(Узбекистан)
Мнацаканян В.А.	(Армения)	Юнусов М.С.	(Башкирия)
Нейланд О.Я.	(Латвия)	Юсупов М.К.	(Узбекистан)
Норавян А.С.	(Армения)		

Ответственный секретарь: **Семенова Л.Ф.**, к.х.н.

Редакторы: **Евреинов В.И.**, к.х.н.
Серов А.Б., к.х.н.
Шекк Ю.Б., к.ф.-м.н.

Корректор: **Яковлева Г.Н.**

Компьютерный дизайн: **Закиева И.С.**

Компьютерный отдел: **Чернышева Т.Е.**
Кулакова М.А.

Настоящее двухтомное издание создано по материалам пленарных, устных и стендовых докладов Первой Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов», организованной компанией *InterBioScreen Ltd.*, Фондом «Научное партнерство», при участии и поддержке Российской Академии наук, Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова и Комитета по науке и технологиям при Правительстве г. Москвы.

Конференция открывает цикл ежегодных научных форумов «Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений», и не случайно первый из них посвящен наиболее объемной и интересной области химии – синтетическим азотистым гетероциклам и их природным представителям – алкалоидам.

Организаторы конференции ставили целью дать возможность встретиться вместе химикам-синтетикам, специалистам по химии природных соединений, медицинским химикам и фармакологам и, таким образом, убрать барьеры дисциплинарной специализации и дать возможность участникам, работающим в различных областях химии биологически активных соединений, обсудить наиболее актуальные вопросы современного состояния этой многогранной области науки.

Учитывая важность научных материалов участников конференции и ее междисциплинарный характер, оргкомитет нашел возможным выйти за рамки издания кратких тезисов и опубликовать научные материалы конференции в виде полноформатных обзоров (пленарные доклады), статей (устные доклады) и кратких сообщений (материалы стендовых сессий). Это привело к появлению настоящего двухтомника, который, надеемся, станет началом периодического издания научных трудов будущих конференций.

Оба тома настоящего издания параллельно выходят на английском языке, что даст возможность широкой мировой научной общественности быть в курсе достижений отечественной науки в данной области.

В последний раздел издания включены описания 100 наиболее интересных методов синтеза и модификации гетероциклов, разработанных учеными СНГ и стран Балтии за последние несколько лет. Материалов в этот раздел пришло столь много, что Фонд «Научное партнерство» принял решение об издании отдельного периодического сборника в промежутке между конференциями.

Следующая конференция запланированного цикла будет посвящена кислородсодержащим гетероциклам, природным флавоноидам, иридоидам и кумаринам.

Хотел бы от имени организаторов конференции поблагодарить всех участников за их вклад в это издание и пожелать дальнейших успехов и новых научных достижений.

В.Г. Карцев

*Председатель оргкомитета,
Доктор химических наук,
Вице-президент InterBioScreen Ltd.,
Председатель Правления Фонда
«Научное партнерство»*

Инициатива компании *InterBioScreen Ltd.* начать при научно-методической поддержке Российской академии наук созыв научных конференций ученых России и стран СНГ по химии и биологической активности синтетических и природных гетероциклических соединений своевременна и чрезвычайно важна.

Эти конференции, которые, как можно надеяться, станут традиционными, позволят не только восстановить многие утраченные за минувшее десятилетие связи ученых, работающих в России и государствах СНГ, но и дадут возможность определить место специалистов постсоветского пространства в системе исследований, проводимых в мире. Нет нужды напоминать о том, что проблематика, декларируемая нашими (прошу разрешения у авторов сборника и читателей применить слово «наши») конференциями относится к числу жизненно необходимых для всех стран, представители которых дали согласие на участие.

Наверное, не много найдется направлений органической химии, столь тесно связанных с проблемами создания биологически активных соединений медицинского и сельскохозяйственного назначения, как это присуще химии синтетических гетероциклических соединений.

Настоящий сборник достойно представляет это направление, которое на протяжении ряда лет развивалось многими научными школами Советского Союза и продолжает достаточно успешно пополняться новыми интересными результатами исследователей России и стран СНГ. В частности, публикуется ряд оригинальных работ по химии синтетических азотсодержащих гетероциклов, демонстрирующих приоритеты исследователей России и стран СНГ. В сборнике помещены также работы по химии алкалоидов. Этот интереснейший раздел химии низкомолекулярных метаболитов, инициированный в СССР работами А.П. Орехова, получил мощный импульс развития в трудах школ С.Ю. Юнусова и А.С. Садыкова. Материал настоящего сборника позволяет судить о степени оживления исследований в области химии и биологической активности алкалоидов в России. Вероятно, следует отметить, что исследователи России обратились к разработке таких проблем, как химическая модификация природных алкалоидов и синтез алкалоидоподобных структур на основе безазотистых природных соединений с целью поиска ценных биологически активных препаратов. Обе названные проблемы, на мой взгляд, весьма перспективны с учетом возможности получения в распоряжение исследователей большого числа азотсодержащих и безазотистых природных соединений, самой природой приготовленных для осуществления целенаправленных трансформаций.

Убежден, что как проведение конференций, так и публикация их трудов послужат повышению оптимизма и энтузиазма исследователей России и стран СНГ, позволят установить новые плодотворные контакты.

Г.А. Толстиков

*Академик,
Зам. Председателя Президиума
Сибирского отделения РАН,
Директор Новосибирского
института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова*

Оглавление

Пленарные доклады	11–210
Адекенов С.М. Перспективы создания новых лекарственных средств на основе алкалоидов и азотсодержащих терпеноидов	13
Андронати С.А., Макан С.Ю. Азотсодержащие гетероциклические соединения – лиганды серотониновых рецепторов	20
Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л. Синтез конденсированных производных хинолизина аннелированием циклических шиффовых оснований: [2+4]-циклоконденсации	31
Беленький Л.И., Поддубный И.С., Луйксаар С.И., Краюшкин М.М. Трихлорметиларены в синтезе 1,3,4-оксадиазолов	46
Граник В.Г. Реакция Неницеску. Новый подход к синтезу аннелированных 5-гидрокси-индолов и бензофуранов	53
Довлатян В.В. Реакции гетероциклизации функционально замещенных азинов	61
Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. Фосфониевые реагенты для синтеза производных азотистых гетероциклов	69
Еляков Г.Б., Радченко О.С., Баланева Н.Н., Новиков В.Л. Морские алкалоиды: химия и фармакология.....	79
Зефилов Н.С., Палюлин В.А. Исследования количественных соотношений "структура-активность" (свойство) в ряду азотсодержащих гетероциклических соединений	80
Ивин Б.А. Новые превращения гетероазинов как путь создания биологически активных азолов и азинов.....	85
Карцев В.Г. Биологическая активность и новые направления в химии изохинолиновых алкалоидов ...	97
Костяновский Р.Г., Костяновский В.Р., Кадоркина Г.К., Торбеев В.Ю. Новые пути к хиральным лекарствам.....	105
Макрияннис А. Новые гетероциклические соединения для изучения эндоканнабиноидной биохимической системы.....	110
Межерицкий В.В. Химия 1Н-1,2-диазафеналена.....	112
Поройков В.В., Филимонов Д.А. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств	123
Пралиев К.Д. С- и N-замещенные моно- и бициклические пиперидины: синтез, стереохимия, превращения и свойства. Новые синтетические анальгетики и анестетики	130
Толстиков Г.А., Шульц Э.Э., Чернов С.В., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Шакиров М.М., Маматюк В.И. Синтез алкалоидоподобных соединений на основе дитерпеновых кислот. Новая группа ноотропных агентов	139

Хиля В.П., Купчевская И.П., Гришко Л.Г. Взаимодействие модифицированных изофлавонов с гидразином и его производными.....	147
Хоштария Т.Е. Синтез, свойства и биологическая активность бензо[b]фуоро-, бензо[b]-тиофен-, диоксодигидро-1Н-бензо[b]фуоро-, диоксодигидро-1Н-бензо[b]тиофениндов и их производных	155
Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Орто-, мета- и пара-циклизации в структурных модификациях π-дефицитных азаароматических соединений	162
Чупахин О.Н., Федорова О.В., Русинов Г.Л. Липофильные азотистые гетероциклы – перспективный класс противотуберкулезных препаратов	176
Шахидоятов Х.М. Химические превращения трициклических хиназолиновых алкалоидов	186
Шульц Э.Э., Толстиков Г.А., Шакиров М.М., Толстикова Т.Г. Стратегия синтеза μ-опиоидных агонистов на основе алкалоида тебаина	197
Юнусов М.С. Биологическая активность алкалоидов	203
Устные доклады	211–597
Абдрахманов И.Б., Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Миннигулов Ф.Ф. Развитие методов гетероциклизации алкениланилинов	213
Алиев Н.А. Автоконденсация хлорацетанилидов в 1,4-бис(арил)-2,5-дикетопиперазины	219
Атросенко Ю.М., Шахельдян И.В. Синтез производных 3-азабицикло[3,3,1]нонана из ароматических нитросоединений	221
Ахмеджанова В.И., Шакиров Р.Ш., Режепов Ж. Алкалоиды <i>oxytropis</i>	225
Берестовицкая В.М., Зобачева М.М., Новиков Б.М., Васильева О.С., Усик Н.В., Александрова С.М., Тюреньков И.Н. 2-оксо-1-пирролидинацетамиды: методы получения и строение	229
Бородулин В.Б. Биохимические аспекты взаимодействия комплексов переходных металлов, содержащих азотистые гетероциклы, с нуклеиновыми кислотами	234
Бузыкин Б.И., Елисеенкова Р.М., Бадртдинова О.И., Аввакумова Л.В., Зябликова Т.А., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А. Таутомерия производных гидразиноазинов	238
Бутин А.В., Строганова Т.А., Смирнов С.К. Новые возможности в синтезе митозенов, митомицинов и противоракового препарата ЕО-9	244
Вележева В.С., Гедзь Д.Е., Гусев Д.В., Перегудов А.С., Локшин Б.В., Клеменкова З.С. 2-Арилиден-3-индолиноны в синтезе индологетероциклов и 4-хинолонов	247
Волкова Т.О., Немова Н.Н. Биологические эффекты <i>in vitro</i> стирильных производных ряда хинолина и пиридина на примере клеток опухолевых линий	254
Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Касенов Р.З., Журинов М.Ж. Поиск и скрининг новых биоактивных соединений на основе некоторых промышленно доступных алкалоидов	259

Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Муллагалин И.З., Майданова И.О., Толстиков Г.А. Новый синтез производных индолизидиндиона и пиролизидиндиона из аминокислот	262
Галишев В.А., Долгушина Т.С., Шубников А.М., Лабейш Н.Н., Бельский В.К. Триаз- λ^5 -фосфорины – новые фосфоразотсодержащие гетероциклы.....	269
Голод Е.Л., Сараев В.В., Гаврилов А.С., Цыпин В.Г., Амандурдыева А.Д. Синтез и превращения N-адамантил-азолов.....	274
Горностаев Л.М., Арнольд Е.В., Булгакова Н.А., Лаврикова Т.И., Митрохин Р.В., Подвязный О.В., Сакилиди В.Т. Новые азотсодержащие хиноидные гетероциклы: синтез и применение	280
Данагулян Г.Г. Нетривиальный путь синтеза полизамещенных 2-алкиламиноникотинамидов.....	285
Демченко А.М., Бухтиарова Т.А., Назаренко К.Г., Лозинский М.О. Анальгетики нового поколения на основе конденсированных четвертичных имидазольных солей.....	291
Джахангиров Ф.Н. Дитерпеновые алкалоиды - новый класс природных веществ с антиаритмической активностью.....	296
Джахангиров Ф.Н., Салимов Б.Т., Юнусов М.С. Взаимосвязь структура-антиаритмическая активность в ряду алкалоидов типа ликоктонина и их аналогов.....	300
Ержанов К.Б., Визер С.А., Курманкулов Н.Б., Дедешко Е.Х. N-ацетиленсодержащие производные ароматических аминов в синтезе азотистых гетероциклов.....	303
Звонок А.М., Макрияннис А. Синтез азаканнабиноид-подобных соединений	306
Исак А.Д., Погорелова И.П. Превращение нафталевого ангидрида в производные бенз[с,d]индолин-2-она	310
Кагарлицкий А.Д., Исакова М.К., Турмухамбетов А.Ж. Каталитический синтез нитрила никотиновой кислоты из алкалоидов пиридинового ряда	313
Кагарлицкий А.Д., Кричевский Л.А., Балпанов Д.С. К вопросу о синтезе 2-метилпиразина.....	316
Калинин В.Н. Новые подходы в химии сиднонов	319
Калиниченко Е.Н., Подкопаева Т.Л., Михайлопуло И.А., Плейер М.Р., Торренс П.Ф. Влияние гетероциклического атома азота (N1) и экзоциклической аминогруппы (NH ₂ -C6) дезааналогов 2-5A на активацию РНКазы L	325
Каминский В.А., Слабко О.Ю., Вербицкий Г.А., Агеенко Н.В. Синтез и свойства гетероциклических хиноидных производных пиридо[1,2-а]бензимидазола и родственных соединений	329
Клочкова И.Н., Семенова Н.Н., Сазонов А.А. Синтез и биологическая активность функционально замещенных гетероциклических соединений пергидроазиновых и -азоловых рядов	335
Кобраков К.И., Дмитриева М.Б., Кондратков В.Т., Бочарникова В.А., Станкевич Г.С., Рыбина И.И., Кобраков И.К. Направленный синтез биоцидных соединений, содержащих пяти- и шестичленные азотистые гетероциклы, перспективных биопротекторов текстильных материалов.....	340
Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Березина Е.С. 1,3,4,6-Тетракарбонильные системы и родственные структуры со сближенными α - и β -диоксофрагментами: синтез, строение, реакции с нуклеофилами и биологическая активность	345

Коротких Н.И., Лосев Г.А., Швайка О.П. Синтез и биологическая активность гетероциклических соединений с халькогенсодержащими малыми циклами	350
Красников В.В., Мильгизина Г.Р., Тюрин Р.В., Миняева Л.Г., Межеричкий В.В. Бис-гетероциклизация при взаимодействии гидразидов кислот с этоксиметиленовыми производными гетероциклических о-аминонитрилов и родственные реакции	356
Краснов К.А., Горовой А.С., Карцев В.Г. Реакции аминотетилирования 5-замещенных барбитуровых кислот. Синтез и строение оснований Манниха с фрагментами алкалоидов цитизина и сальсолидина	361
Кривенько А.П., Решетов П.В., Голиков А.Г. Синтез, стереостроение и биологическая активность N-оксикал-замещенных пергидрохинолинов и акридинов	369
Кривоногов В.П., Толстиков Г.А., Козлова Г.Г., Сивкова Г.А., Лазарева Д.Н., Муринов Ю.И., Зарудий Ф.С., Мышкин В.А., Исмагилова А.Ф., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. Синтез и биологическая активность производных пиримидина	373
Кругленко В.П., Повстаной В.М., Повстаной М.В., Ключев Н.А. Продукты взаимодействия замещенных 1,2-диаминоимидазолов с 1,3-динуклеофильными реагентами	378
Круковская Н.В., Хуторецкий В.М. Структурный поиск информации по биологически активным красителям, содержащим азотистые гетероциклы	383
Курбатов С.В., Воронина В.А., Олехнович Л.П. Биполярные спиро-гетероциклы, включающие суперэлектрофильный фрагмент	384
Лавич Ф.А., Королева Е.В., Пашковский Ф.С. Модифицированные простагландины, содержащие гетероциклические фрагменты. Синтез и биологическая активность	389
Левинсон Ф.С., Ефимов С.И., Евгеньев М.И., Ермолаева Е.А., Фалыхов И.Ф. Синтезы замещенных бензодифуранов	391
Макаревич И.Ф., Губин Ю.И., Георгиевский В.П. Синтез новых биологически активных соединений на основе алкалоидов, N-гетероциклических производных карденолидов, буфаденолидов и флавоноидов	397
Мамаева Е.А., Бакибаев А.А., Ахмеджанов Р.Р. Новые реакции 7-хлор-1,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2Н-1,4-бенздиазепин-2-она с фенилидозокарбоксилатами в полярных органических растворителях	403
Масливец А.Н., Красных О.П., Конюхова Н.А. 2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы в синтезе азотистых гетероциклов	409
Мельникова С.Ф., Пирогов С.В., Сергиевский А.В., Шапошников С.Д., Целинский И.В. Производные 1,2,5-оксадиазола в синтезе новых полигетероциклических систем - потенциальных биологически активных соединений	416
Мирзаев Ю.Р., Шакиров Р., Шакирова У.Т. Место С-нор, D-гомостероидных алкалоидов veratrum, korolkowia и retilium в фундаментальной фармакологии	421
Миронов В.Ф., Бурнаева Л.М., Ивкова Г.А., Романов С.В., Коновалова И.В., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А. Новые Р,N-содержащие гетероциклы на основе реакций 2-R-4-оксо-5,6-бензо-1,3,2-диоксафосфоринанов с иминами	429
Михайловский А.Г., Сыропятов Б.Я., Долженко А.В., Шкляев В.С. Направленный синтез и сердечно-сосудистая активность производных изохинолина и фенантридина	435

Нейландс О. Использование солей N-карбоксиметилазиния и диазолия в синтезах 2-ониум производных индан-1,3-диона.....	440
Норицина М.В., Ключкова И.Н., Семенова Н.Н. Синтез и антимикробная активность пирролидилсодержащих тиопиранов и тиapiрилиевых солей.....	446
Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Букеева А.Б., Аубакирова А.Ж., Байкенова Г.Г., Турдыбеков К.М., Касенов Р.З., Тургунова А. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация производных эфедриновых алкалоидов	449
Орлов В.Ю., Котов А.Д., Бегунов Р.С., Миронов Г.С. Общая концепция применения реакции ароматического нуклеофильного замещения для синтеза и модификации азосодержащих гетероциклов.....	452
Осадчий С.А., Ганбаатар Ж., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Алкалоиды сибирских видов живокости и аконита и их превращения	458
Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Норавян А.С. Исследования в области синтеза, превращений и биологической активности производных пирано(тиопирано)/3,4-с/пиридинов и 2,7-нафтиридинов.....	462
Пархоменко П.И., Макаренко А.Г., Мусиенко О.А., Пархоменко В.И., Криль Л.М., Курильчик С.Н. Синтез гетероциклических азотпроизводных тиолан- и тиолен-1,1-диоксидов, изучение их превращений и биологической активности	471
Петров М.Л., Абрамов М.А., Абрамова И.П., Андросов Д.А., Дехаен В. 4-(орто-Гидроксиарил)-1,2,3-тиа- и селенадиазолы – потенциальные регуляторы роста растений. Синтез и реакционная способность	479
Пралиев К.Д., Ю В.К., Поплавская И.А. Направленный синтез новых фармакологически активных веществ в ряду производных 4-этинил-4-гидроксипиперидина	484
Раззаков Н., Хужаев В., Арипова С., Вахабов А., Мирзаев Ю. Моно- и димерные тропановые алкалоиды растений родов <i>Convolvulus</i> , <i>Datura</i> , <i>Mandragora</i> и их фармакологическая активность	490
Резников В.А., Рощупкина Г.И. Реакция нуклеофильного замещения в ряду галоидзамещенных енаминокетонов и энгидроксиламинокетонов – производных имидазолидина и пирролина	496
Рубинов Д.Б., Будникова М.В., Желдакова Т.А., Михальчук А.Л. Синтез N,S-дигетероатомных аналогов стероидов аннелированием циклических шиффовых оснований ацилтиоцикландионами.....	503
Саидходжаева Ш.А., Усманова С.К., Бессонова И.А., Джахангиров Ф.Н. Дитерпеноидные алкалоиды культивированных и дикорастущих растений родов <i>aconitum</i> и <i>delphinium</i>	508
Салимов Б.Т., Джахангиров Ф.Н., Юнусов М.С. Алкалоиды растений рода <i>Delphinium</i> и их биологическая активность	513
Самсонов В.А. Образование пирролин-N-оксидного цикла при взаимодействии α -изонитрозокетонов с енаминами и некоторые реакции полученных соединений	517
Силин А.В., Никитченко В.М., Горобец Н.Ю., Борисов А.В., Чуев В.П. Синтез гетероциклических соединений на основе 2-иминокумарина	521
Сиракян С.Н., Пароникян Е.Г., Норавян А.С. Синтез новых, конденсированных, биологически активных производных пирано[3,4-с]пиридинов и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов	527

Тихонов А.Я. Азотистые гетероциклы на основе α - и β -гидроксиламинооксимов.....	530
Толмачев А.А. Прямое С-фосфорилирование гетероциклов галогенидами фосфора (III).....	535
Тришин Ю.Г., Наместников В.И., Тамм Л.А., Бельский В.К. Синтез фосфоразотсодержащих би- и трициклических соединений на основе реакций циклических производных трехвалентного фосфора с нитрилинами	540
Тумкявичюс С., Каминскас А., Шаракаускайте Ж., Масявичюс В. Пери-конденсированные гетероциклы из 4,5-дизамещенных пирроло- и тиенопиримидинов.....	546
Тюрина Л.А., Колбин А.М., Валитов Р.Б. Производные азолов как объекты исследований "структура- активность" и молекулярного дизайна биологически активных веществ	549
Ухин Л.Ю., Супоницкий К.Ю., Карцев В.Г. Модифицирование котарнина: алкинирование хлористого котарнина органоацетиленидами Ag(I) и Cu(I)	552
Фисюк А.С., Рыжова Е.А. Новые реакции котарнина с СН- и NH-кислотами.....	555
Хачатрян Д.С., Матевосян К.Р. Синтезы и свойства 1,2-дигидро-4-хиназолинонов	558
Хужаев В.У., Жалолов И.Ж., Арипова С.Ф., Мирзаев Ю.Р., Курмуков А.Г. Химия и фармакологическая активность алкалоидов <i>Arundo donax</i> L.	563
Чашихина С.З., Потапов Г.П. Синтез и изучение водорастворимых низко- и высокомолекулярных соединений гемина.....	567
Чупахин О.Н., Русинов В.Л., Кожевников Д.Н., Кожевников В.Н., Раевский К.С., Наркевич В.Б. Методы синтеза amino-1,2,4-триазинов как потенциальных антиконвульсантов	570
Шакиров Р., Шакирова У.Т. Алкалоиды растений рода <i>Petilium</i>	573
Шарифканов А.Ш., Алимжанова С.К., Абилов Ж.А., Бектибаева А.А., Ахметбекулы Е. Синтез 2,5-диметил-1-(пиридин-2-ил-этил- и пиридин-4-ил-этил)- пиперидин-4-онов и некоторых их производных	578
Шварцберг М.С., Иванчикова И.Д., Барабанов И.И. Реакции циклоконденсации ацетиленовых производных хинонов с гидразином.....	582
Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Крыльский Д.В., Соловьев А.С. Гетарилгуанидины в реакциях гетероциклизации	587
Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Нифонтов Ю.В., Аушева О.Г. Синтез и химические свойства 1-функционально замещенных производных 3,4-дигидроизохинолинов	593
Алфавитный указатель	598-601

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

Перспективы создания новых лекарственных средств на основе алкалоидов и азотсодержащих терпеноидов

Адекенов С.М.

Институт фитохимии Министерства образования и науки Республики Казахстан
470032, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4

В эволюционно продвинутых растениях алкалоиды и терпеноиды играют особую роль, выполняя функцию защиты растений от вирусов, грибов и микроорганизмов. Человек использует эти соединения как в чистом виде, так и подвергая их различной химической трансформации и получая на этой основе необходимые физиологически активные вещества.

Во флоре Казахстана насчитывается более 100 видов алкалоидоносных растений, имеющих широкий ареал распространения на территории республики. Таким образом, существует надежная возобновляемая сырьевая база для выделения алкалоидов и последующей их химической трансформации.

Известно, что алкалоиды занимают особое место среди природных соединений, что обусловлено их структурным многообразием, высокой физиологической активностью и широкими возможностями получения на их основе биологически активных веществ. Алкалоиды, молекулы которых имеют один или несколько реакционных центров, таят в себе широкие синтетические возможности и поэтому с давних пор привлекают внимание специалистов в области органической химии. Так, обширные сведения по химической модификации и свойствам алкалоидов приведены в работах А.П. Орехова, Т.А. Генри, R.H. Manske, D.B. Cooper, С.Ю. Юнусова, А.С. Садыкова, А.А. Абдувахובה и др. Однако, несмотря на очевидный прогресс в данном направлении, химия производных алкалоидов во многих аспектах остается малоизученной областью.

Природная флора Казахстана обладает промышленными ресурсами алкалоидоносных растений. Достаточно упомянуть растения таких родов, как *Anabasis*, *Berberis*, *Aconitum*, *Peganum*, *Thalictrum*, *Delphinium*, *Ephedra*, *Thermopsis*, *Datura*, *Goebelia* и др. Среди растений указанных родов наиболее перспективны в качестве возобновляемого источника алкалоидов (с целью последующей химической трансформации их молекул) следующие виды – *Anabasis aphylla* L. (ежевник безлистный), *Hyoscyamus niger* L. (белена черная), *Aconitum leucostomum* Worosch. (борец белоустый), *Aconitum soongoricum* Stapf. (борец джунгарский), *Thalictrum foetidum* L. (василистник вонючий), *Peganum harmala* L. (гармала обыкновенная), *Datura stramonium* L. (дурман обыкновенный), *Delphinium elatum* L. (живокость высокая), *Delphinium dictyocarpum* DC. (живокость сетчатоплодная), *Goebelia pachycarpa* (Schrenk.) Bunge (софора толстоплодная), *Thermopsis lanceolata* R. Br. (термопис ланцетный), *Veratrum lobelianum* Bernh. (чемерица Лобеля), *Ephedra equisetina* Bunge. (эфедра хвощевая), *Ephedra intermedia* Schrenk. (эфедра средняя).

В связи с этим изыскание и создание новых эффективных лекарственных средств на основе алкалоидов, поиск новых реакционноспособных синтонов для целенаправленного синтеза и изучение связи «структура-действие» представляются весьма актуальной задачей.

В Институте фитохимии МОН РК в последние годы проводятся исследования как по фитохимическому изучению алкалоидоносных растений Казахстана, так и по разработке эффективных методов синтеза лекарственных веществ на основе природных алкалоидов. В данном направлении проведены работы по фитохимическому изучению видов *Aconitum* (аконит) как источника промышленного получения антиаритмического препарата «Аллапинина», действующее начало которого составляет алкалоид лаппаконитин. В ходе исследований проведено изучение аконита белоустого (*A. leucostomum*) и аконита джунгарского (*A. soongoricum*). Впервые обнаружено наличие лаппаконитина в сырье аконита джунгарского.

Алкалоид лаппаконитин, выделенный из растений рода *Aconitum*, с химической точки зрения представляет собой сложный эфир трехатомного спирта лаппаконина и N-ацетилантралиновой кислоты и имеет в своем составе две «третичные» гидроксильные группы в положениях 8 и 9. Строение и абсолютная конфигурация заместителей в этом аминоспирте были установлены ранее (работы С.Ю. Юнусова и Г. Бирнбаума).

Бромистоводородная соль лаппаконитина применяется под названием «Аллапинин» в качестве противоаритмического средства, проявляющего высокую активность при наджелудочковых и желудочковых формах аритмии различного генеза. В то же время известно, что другие дитерпеновые алкалоиды, родственные лаппаконитину, не проявляют столь ясно выраженного антиаритмического эффекта.

С другой стороны, общепризнано, что модификация молекул алкалоидов дает широкую возможность получения соединений, спектр биологической активности которых значительно расширяется и видоизменяется по сравнению с исходным веществом. Учитывая это обстоятельство, нами проведено изучение возможности химической трансформации молекулы лаппаконитина **1**.

В процессе исследования было установлено, что лаппаконитин может вступать в реакцию электрофильного замещения. Так, он легко реагирует с хлористым тиоилом в присутствии пиридина как акцептора HCl, образуя 8,9-дихлорлаппаконитин **2** с выходом 73%. Строение полученного соединения подтверждено спектральными данными. В ИК-спектре данного дихлорида имеются полосы поглощения в области 750-695 и 868 см⁻¹, соответствующие колебаниям связи C-Cl, а также отсутствует поглощение в областях 3620 и 1150 см⁻¹ (валентные колебания «третичного» гидроксила и СО-группы, имеющиеся в спектре исходного алкалоида), что однозначно свидетельствует об образовании 8,9-дихлорлаппаконитина.

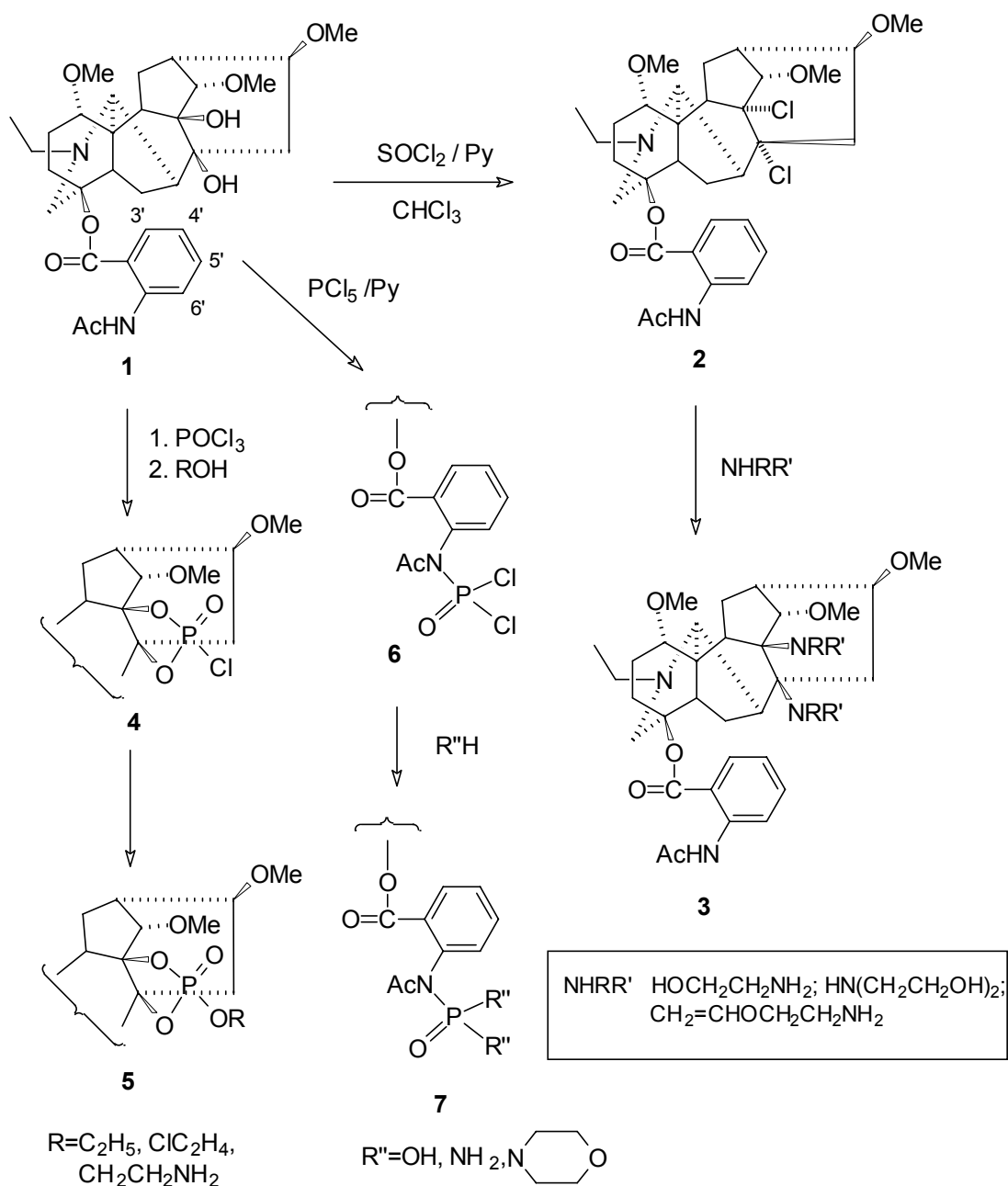
8,9-Дихлорлаппаконитин **2** послужил основой для синтеза аминопроизводных лаппаконитина **3**, для получения которых с помощью реакций замещения были использованы моноэтанол- и диэтанолламины, а также виниловый эфир моноэтаноламина и ряд других аминоксодержащих соединений.

Для этой же цели было проведено изучение взаимодействия лаппаконитина с хлоридами пятивалентного фосфора. При этом было обнаружено, что в реакции с POCl₃ лаппаконитин образует циклический хлорфосфат **4**, который в результате последующей реакции с различными гидроксилсодержащими соединениями (спирты, гликоли, галоидгидрины, аминоспирты и т.д.) превращается в полный циклический фосфат **5**. Строение полученных циклических фосфатов подтверждено спектральными данными. В ИК-спектрах фосфатов лаппаконитина имеются полосы поглощения в областях 1420-1250 и 1050-1030 см⁻¹, характерные для связи P=O и P-O-C соответственно, и 1180-1150 см⁻¹, характерных для соответствующих органических фосфатов, что подтверждает строение полученных производных.

В то же время взаимодействие лаппаконитина в тех же условиях с PCl₅ протекает иначе – с образованием дихлорфосфамида **6**, в котором атомы галоида довольно реакционноспособны и дают возможность получить ряд новых производных.

В спектре ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц) производного **6** присутствуют характерные сигналы протонов в области 1.21 м.д. (3H, триплет с КССВ 7,1 Гц, NCH₂CH₃), 3.29 и 3.39 м.д. (6H, 3H, синглет, 3×OCH₃), 7.00 (1H, ддд, 8.5, 8.5, 1.0 Гц, HC(5')), 7.48 (1H, ддд, 8.5, 8.5, 1.0 Гц HC(4')), 7.88 (1H, дд, 8.5, 1.0 Гц, HC(6')), 8.64 (1H, дд, 8.5, 1.0 Гц, HC(3')). При этом отсутствует сигнал в области 10 м.д., соответствующий протону группы NHAc, что дополнительно подтверждает строение молекулы **6**. Соединения **6** и **7** представляют интерес в качестве потенциальных физиологически активных веществ.

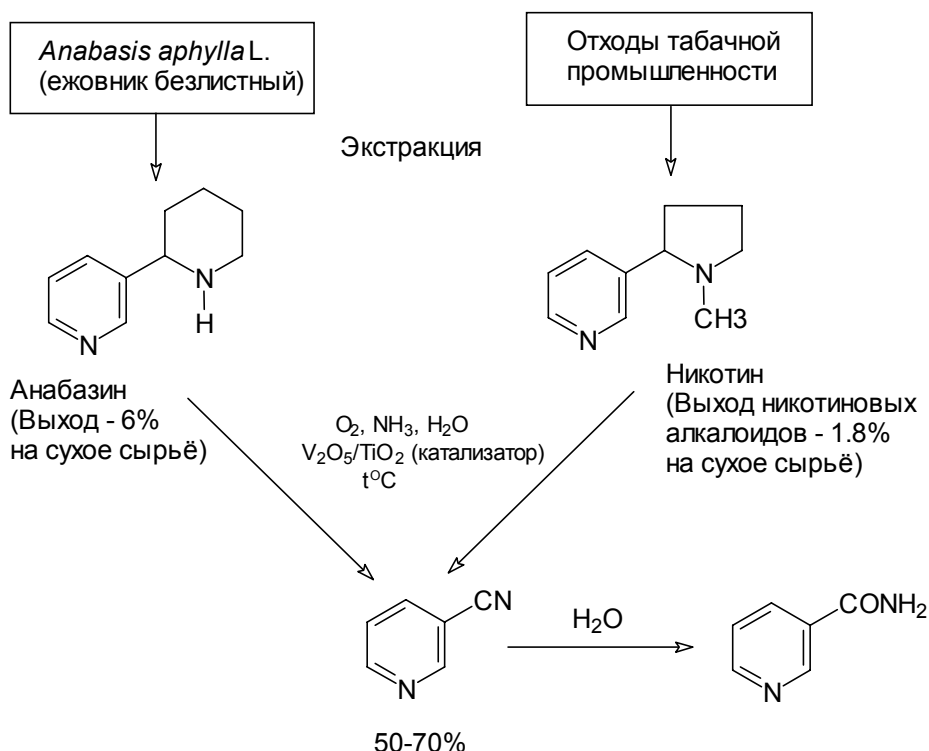
Различные варианты химической модификации алкалоида представлены на следующей схеме:



Новые производные лаппаконитина будут использованы для проведения дальнейших трансформаций и определения биологической активности полученных веществ.

На основе пиридиновых алкалоидов анабазина и никотина в Институте фитохимии разработан одностадийный метод получения нитрила никотиновой кислоты – полупродукта для синтеза витамина PP и других фармпрепаратов (кордиамин, ферамид и т.д.), базирующийся на использовании в качестве исходных веществ анабазина, который получают из доступного растительного сырья, и никотина, источником которого являются отходы табачного производства. Для получения никотинонитрила с указанными алкалоидами проведена реакция окислительного

аммонолиза с использованием оксидных ванадий-титановых катализаторов. Предлагаемая схема их переработки выглядит следующим образом:



Выход никотинонитрила в случае анабазина достигает 50%, а для никотина он превышает 70%. Преимуществом такой схемы является использование возобновляемого растительного сырья для получения целевых продуктов.

Растения семейства Asteraceae являются основными источниками биологически активных веществ – монотерпенов, сесквитерпеноидов, фенольных соединений, экдистероидов и других классов природных соединений. Среди данных групп веществ особый интерес для биоорганической химии представляют монотерпены и сесквитерпеновые лактоны благодаря следующим свойствам:

- возможность наработки в больших количествах из доступного сырья простыми способами;
- данные соединения являются многофункциональными веществами сложного, а порой и уникального строения;
- являются реакционноспособными веществами;
- являются биогенетически или структурно родственными известным биологически активным веществам;
- представляют собой в большинстве случаев стереоизомерно однородные субстанции.

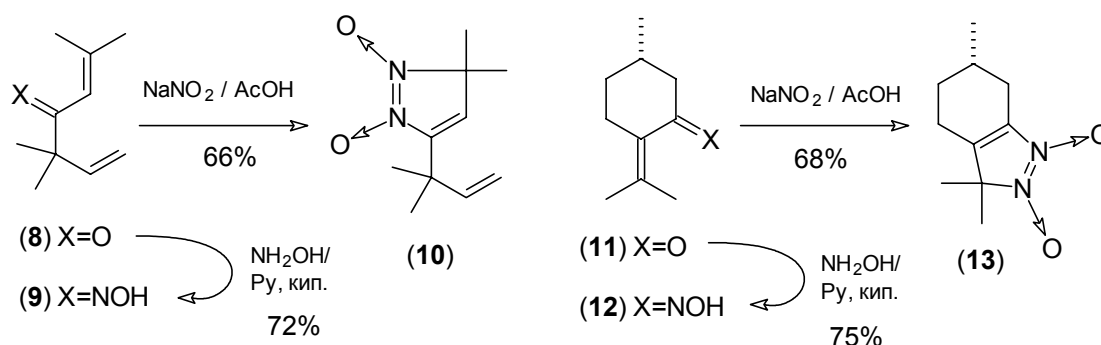
Изучение биологических свойств данных соединений выявило их антивирусную, противовоспалительную, репеллентную, антибактериальную, фунгицидную, рострегулирующую, антимуtagenную и противоопухолевую активность, что позволяет рассматривать монотерпеноиды и сесквитерпеновые лактоны как источник перспективных фармакологических препаратов и в качестве новых экологически чистых средств защиты растений.

Выявлена перспективность применения терпеноидов как возобновляемого химического материала. Разработаны эффективные методы селективной трансформации доступных

монотерпенов и сесквитерпеновых лактонов в их разнообразные производные с целью поиска среди них объектов с практически ценными свойствами.

Среди доступных монотерпеноидов, на основе которых проведены химические модификации, следует отметить артемизин кетон (8), основной компонент эфирных масел *Tanacetum vulgare* L. (пижма обыкновенная) и *Artemisia annua* L. (полынь однолетняя), а также пулегон (11), содержащийся в большом количестве в эфирном масле *Ziziphora clinopodioides* Lam. (зизифора пахучковидная). С точки зрения синтеза биологически активных производных данных монотерпенов получены новые гетероциклические производные пиразольного ряда (10, 13). Их строение установлено на основании данных двумерной и ^{14}N ЯМР-спектроскопии, а также рентгеноструктурного анализа.

Впервые синтезированные производные артемизин кетона и пулегона обладают потенциально высокой NO-донорной, противовоспалительной и другими видами биологической активности.



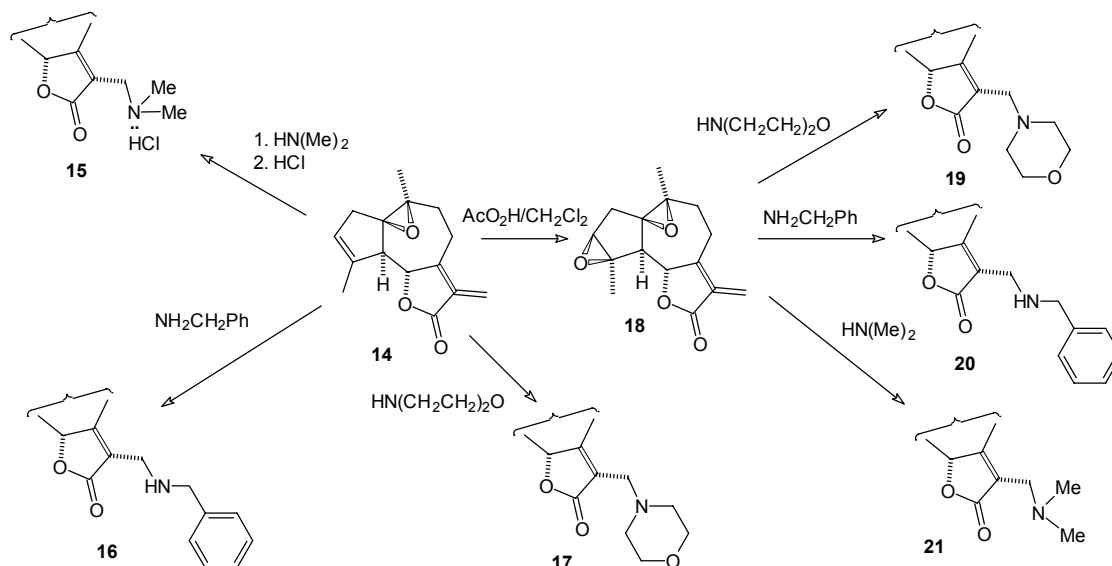
Природные сесквитерпеновые лактоны обладают широким спектром биологической активности. Их биологический скрининг выявил противоопухолевую, антибактериальную, антигельминтную, противовирусную, рострегулирующую, противогрибковую, антимуtagenную и другие виды активности. Наиболее перспективным направлением модификации соединений данного класса является аминирование γ -лактонного цикла первичными и вторичными аминами по реакции Михаэля. Данный подход позволяет получить водорастворимые производные, что является весьма существенным с точки зрения их практического применения.

Одним из наиболее доступных сесквитерпеновых лактонов является гвайанолид арглабин **14**, выделенный из надземной части *Artemisia glabella* Kar. et Kir. (полынь гладкая). На основе данного соединения синтезированы новые производные **15-21**. Взаимодействием арглабина с диметиламином, морфолином и бензиламином в этаноле получены аминопроизводные **15-17**, а из 3,4-эпоксида **18** – соответствующие производные **19-21**. Строение полученных аминопроизводных установлено на основании спектральных данных (ИК- и ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопия) и данных элементного анализа. Строение гидрохлорида 13-диметиламиноарглабина **15** установлено рентгеноструктурным анализом.

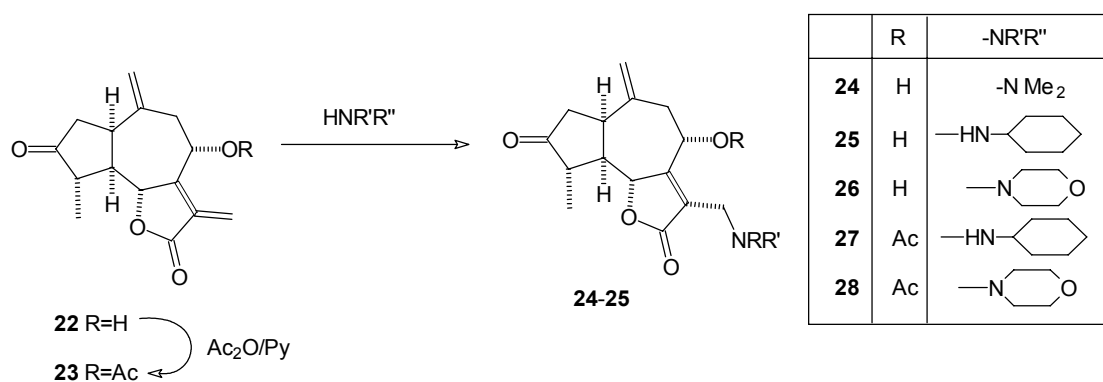
На основе соединения **15** в Институте фитохимии разработан новый высокоэффективный противоопухолевый препарат «Арглабин», прошедший заключительные фазы клинических испытаний и выпускаемый в настоящее время фармпроизводством института. В качестве противоопухолевого средства «Арглабин-лиофилизированный» зарегистрирован Комитетом здравоохранения Республики Казахстан и рекомендован для применения в клинике (регистрационное удостоверение РК-ЛС-5-№ 003949 на «Арглабин-субстанцию» и РК-ЛС-5-№ 003950 на «Арглабин-лиофилизированный»). Фармакопейным комитетом Республики Казахстан утверждены фармакопейные статьи на «Арглабин-субстанцию» (ФС РК 42-224-99 от 14.12.99) и «Арглабин-лиофилизированный» (ФС РК 42-245-99 от 14.12.99).

Агентством Республики Казахстан по делам здравоохранения «Арглабин» включен в «Список основных жизненно важных лекарственных средств РК».

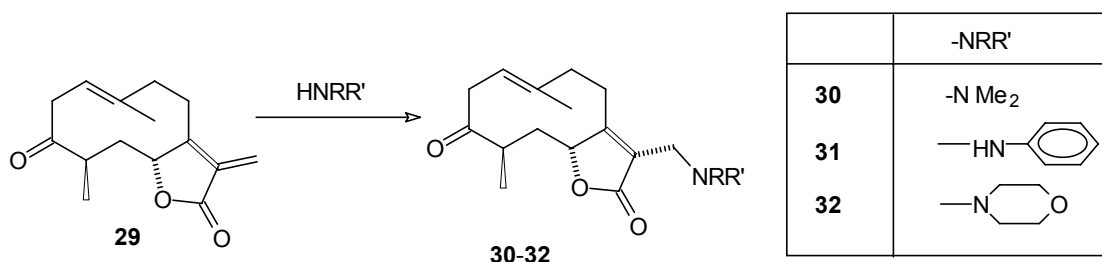
На данный препарат имеется Международный патент по системе РСТ/KZ/00006 (С.М. Адекенов. Способ получения гидрохлорида 1,10β-эпокси-13-диметиламино-гвай-3(4)-ен-6,12-олида - лиофилизированного противоопухолевого средства «арглабин лиофилизированный» и устройство для его осуществления), который вступил во вторую национальную фазу в 11 странах мира (США, Япония, Китай, Великобритания, Германия, Швейцария, Франция, Австрия, Италия, Нидерланды, Швеция). Агентством Республики Казахстан по интеллектуальной собственности данный патент оценен в 3,5 млн. долларов США.



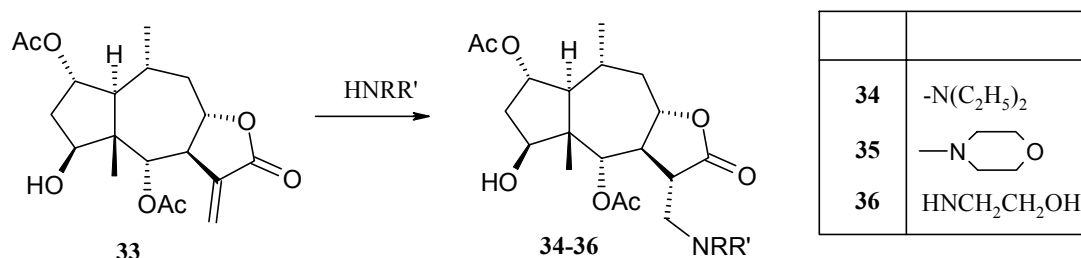
При аминировании морфолином и циклогексиламино сесквитерпенового лактона гвайанового ряда гроссгемина **22**, выделенного из надземной части *Chartolepis intermedia* Boiss. (хартолепис средний), с количественным выходом получены аминопроизводные **24-26**. При аминировании 8-ацетоксигроссгемина получены аминопроизводные **27-28** со сравнительно низкими выходами (36-68%).



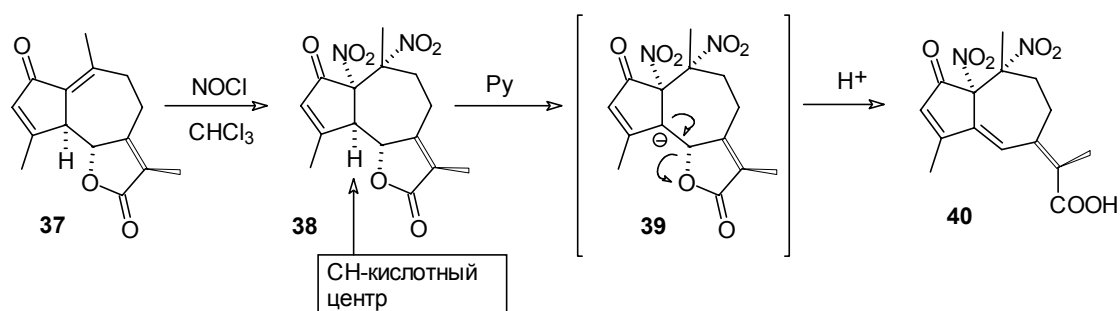
На основе сесквитерпенового лактона гермакранового типа – арголида **29**, выделенного из надземной части *Artemisia glabella* Kar. et Kir., получены с количественным выходом соответствующие аминопроизводные **30-31**.



При аминировании сесквитерпенового лактона псевдогвайанового ряда британина **33**, выделенного из надземной части *Inula caspica* Blume. (девясил каспийский), диэтиламино, морфолином и этаноламином с количественным выходом получены соответствующие производные **34-36**.



Перспективным направлением химической модификации сесквитерпеновых лактонов путем введения азотсодержащей функциональной группы в их молекулу является реакция нитрозохлорирования. Данный подход оказался эффективным при химической модификации диеноновых гвайанолидов, например, ахиллина **37**, выделенного из надземной части *Achillea micrantha* Willd. (тысячелистник мелкоцветковый). При действии газообразного NOCl на раствор ахиллина в хлороформе в течение двух суток наблюдалось образование более полярного производного. На основании спектральных данных и рентгеноструктурного анализа установлено пространственное строение нового продукта нитрозохлорирования – 1,10-дигидро,1,10α-динитро-ахиллина (**38**). Неожиданным свойством оказалась способность соединения (**38**) при действии пиридина образовывать производное с раскрытым лактонным циклом (**40**). Данное свойство динитропроизводного объясняется повышенной СН-кислотностью атома водорода в положении С-5. В результате депротонирования при действии основания, в данном случае пиридина, образуется новое производное (**40**).



Таким образом, результаты по выделению и установлению строения алкалоидов из растительного сырья Казахстана, направленной химической модификации молекул алкалоидов, монотерпенов и сесквитерпеновых лактонов с целью синтеза новых гетероциклических и азотсодержащих производных вышеуказанных природных соединений, являются предпосылкой для создания эффективных лекарственных средств, обладающих широким спектром фармакологического действия.

Азотсодержащие гетероциклические соединения – лиганды серотониновых рецепторов

Андронати С.А., Макан С.Ю.

*Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины
65080, Одесса, Люстдорфская дорога, 86*

Нейромедиатор и гормон эпифиза серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) – лиганд большого семейства серотониновых рецепторов. В организме человека он управляет такими физиологическими процессами, как сон, терморегуляция, аппетит, сексуальное поведение, обучение и память, регуляция тонуса сосудов и сердца, агрессивность, алкогольная зависимость, галлюцинации.

Серотонин вовлечен в патогенез тревожных состояний, депрессии, мигрени, шизофрении и ряда нейродегенеративных нарушений (болезни Альцгеймера и Паркинсона, хорея Хантингтона).

Семейство рецепторов, которое активируется серотонином, насчитывает семь типов (5-НТ₁₋₇) [1]. Обнаружен еще один тип серотониновых рецепторов у дрозофилы (5-НТ_{dro2A} и 5-НТ_{dro2B}) [2]. 5-НТ₁-, 5-НТ₂- и 5-НТ₅-рецепторы гетерогенны и представлены несколькими изоформами [5-НТ_{1A,B,D,E,F}; 5-НТ_{2A,B,C} и 5-НТ_{5A,B}] [3-5]. Все серотониновые рецепторы, за исключением 5-НТ₃, относятся к метаботропным, т.е. передающим импульс внутрь клетки путем модуляции вторичных мессенджеров (G-белков); 5-НТ₃-рецептор относится к классу ионотропных и является лиганд-управляемым K⁺, Na⁺-каналом [5-7].

Лиганды серотониновых рецепторов (агонисты, частичные агонисты, обратные агонисты, антагонисты) проявляют разнообразные фармакологические свойства: анксиолитические [8,9], антидепрессивные [10], антипсихотические [11,12], антигистаминные [13], гипотермические [14], сосудорасширяющие, сосудосжимающие [3,15], противорвотные [16,17], галлюциногенные [18,19].

Молекулярный дизайн и синтез веществ, способных эффективно взаимодействовать с конкретными типами и подтипами этих рецепторов, представляют собой перспективный путь направленного создания лекарственных препаратов для лечения психозов, депрессий, состояний тревоги, беспокойства и страха, навязчивостей, агрессивных и панических состояний, гипертензии, мигрени, ожирения, морской болезни.

5-НТ_{1A}-рецепторы (5-НТ_{1A}P) наиболее изучены. Интерес к ним обусловлен, в первую очередь, вовлеченностью их в регуляцию состояний тревоги и страха. Механизм передачи нервного импульса, опосредованный данным подтипом серотониновых рецепторов, связан с ингибированием форсколин-зависимой аденилатциклазы (АЦ) с помощью вторичного мессенджера – G_i-белка [5,20].

В 1987 г. был выделен ген (G-21), кодирующий 5-НТ_{1A}P. Клонирование и секвенирование 5-НТ_{1A}P показало, что он состоит из мономерной цепи (α -субъединицы), содержащей 421 аминокислотный остаток (АКО) у человека и 422 АКО у крыс. Изучение структуры α -субъединицы 5-НТ_{1A}P позволило выявить наличие 7 разграниченных областей, состоящих из 21-24 гидрофобных АКО. Сопоставление такой структуры с хорошо изученным бактериородопсином дало основание предположить, что гидрофобные участки (*транс*-мембранные домены, ТМ) пронизывают клеточную мембрану 7 раз [21]. Отличительной чертой *транс*-мембранной топологии 5-НТ_{1A}P является наличие короткой (16 АКО) внутриклеточной карбокситерминальной области и длинной (131 АКО) третьей внутриклеточной петли, на которой имеются места сопряжения с G_i-белком (рис. 1).

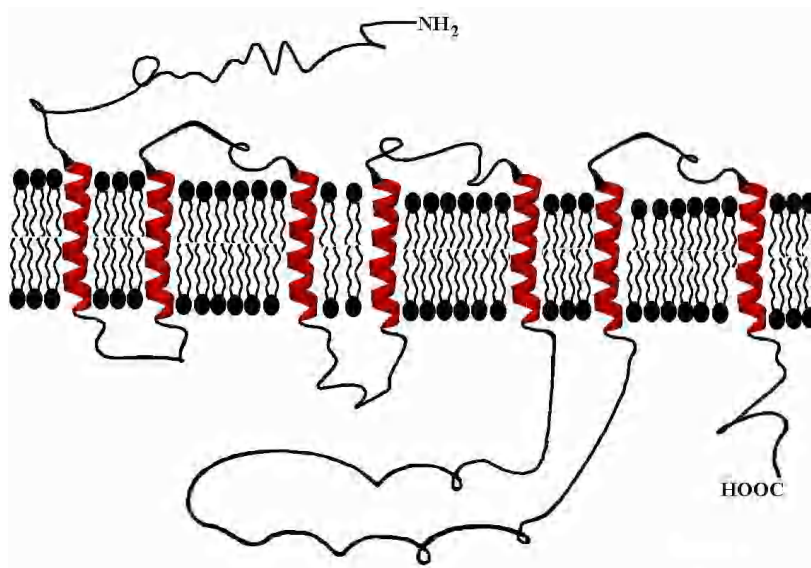


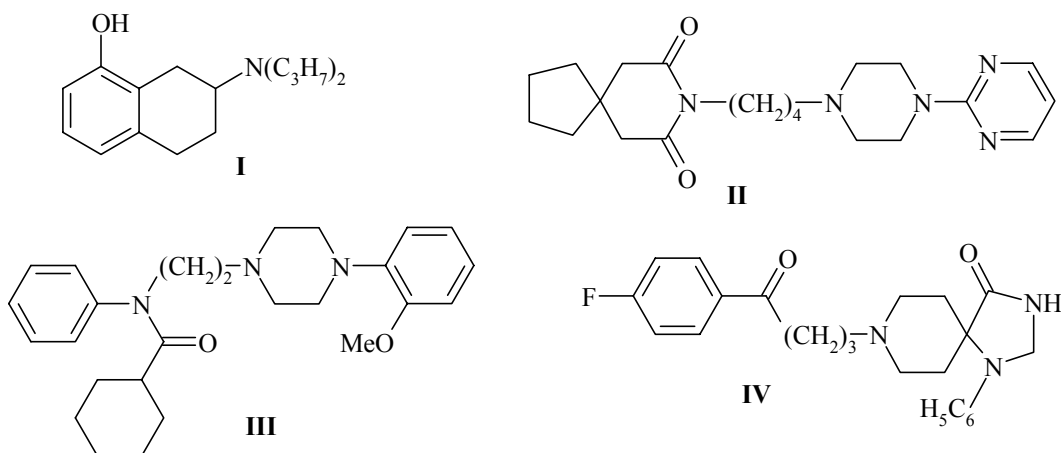
Рис. 1. Схема трансмембранной топологии 5-НТ_{1А}-рецептора человека.

В экспериментах по направленному мутагенезу было показано [22], что способность 5-НТ_{1А}Р к сопряжению с G_i-белком определяется природой двух аминокислот – Thr 343 и Val 344, замена которых приводит к потере указанной способности. С помощью точечных мутаций установлена важная роль *транс*-мембранных доменов (ТМ₃ и ТМ₆) в лиганд-рецепторном взаимодействии [23] и определены АКО, имеющие принципиальное значение для узнавания лигандов 5-НТ_{1А}Р (Asp 116, Ser 199, Phe 362).

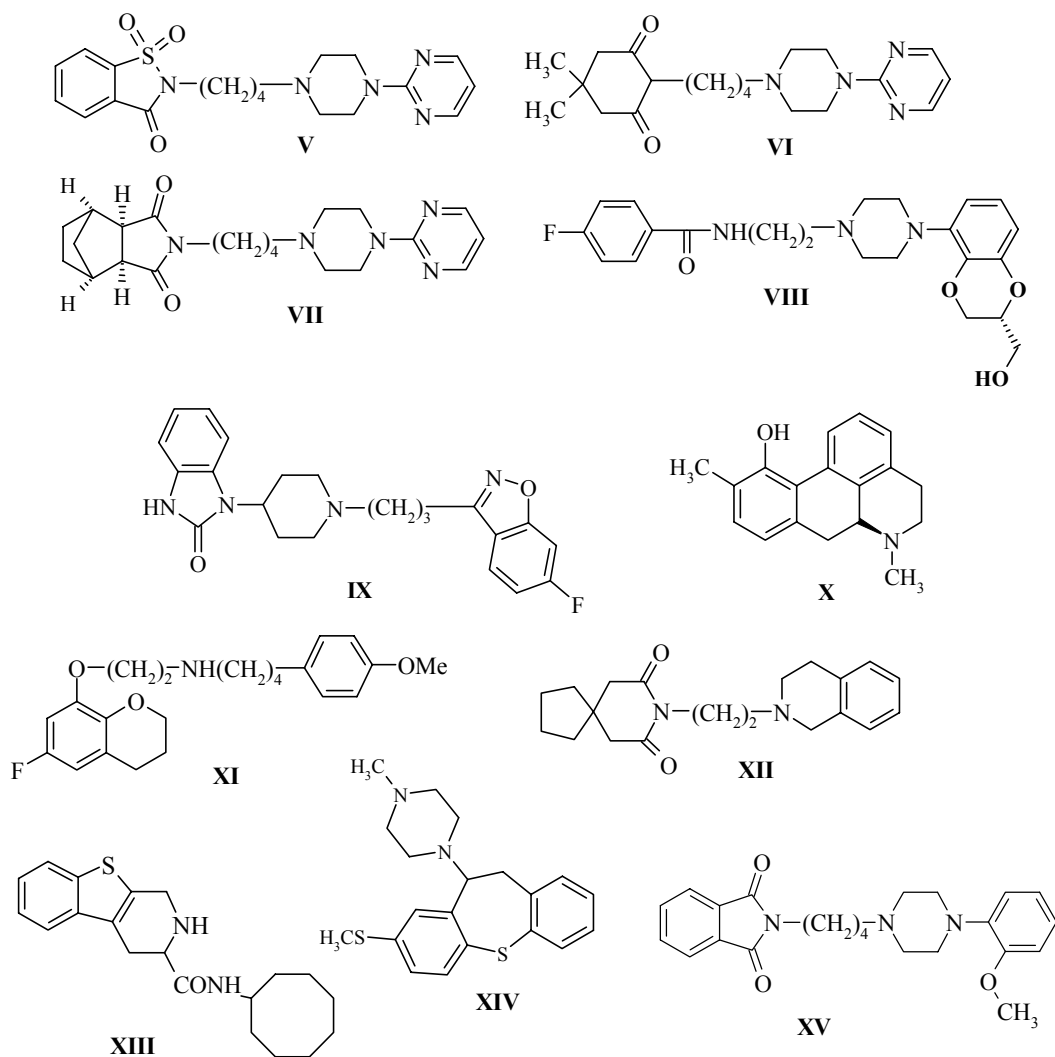
Изменение количества и функционального состояния 5-НТ_{1А}Р приводит к нарушениям регуляторной активности серотонинергической системы, ее интегральных связей с другими нейромедиаторными системами и возникновению ряда психоневротических расстройств [24].

Недавно [25] в экспериментах на животных, лишенных гена, кодирующего аминокислотную последовательность 5-НТ_{1А}Р, получены убедительные доказательства ведущей роли 5-НТ_{1А}Р в патогенезе тревожных состояний.

Полным агонистом 5-НТ_{1А}Р является 8-гидрокси-2-дипропиламинотетралин (8-ОН-DPAT, I), частичным агонистом – буспирон (II), высокоселективный антагонист этих рецепторов – WAY-100635 (III), обратный агонист – спиперон (IV).



Обнаружение анксиолитической активности у частичного агониста 5-HT_{1A}P – буспирона (II) и внедрение его в медицинскую практику ознаменовало появление нового поколения анксиолитиков – арил(гетарил)пиперазинов и производных других классов соединений, являющихся лигандами 5-HT_{1A}P. Высоким сродством к этим рецепторам, например, обладают аналоги буспирона – ипсапирон (V), гепирон (VI), тандоспирон (VII), флезиноксан (VIII), соединения IX-XV и многие другие [26-30].



Буспирон и его аналоги были синтезированы и запатентованы в качестве седативных и нейролептических средств Ву и сотрудниками в конце 60-х годов прошлого столетия [31]. Антиагрессивные свойства буспирона были обнаружены лишь в 1980 г. Как выяснилось, буспирон и его аналоги по спектру фармакологических свойств весьма существенно отличаются от анксиолитиков 1,4-бенздиазепинового ряда. В частности, для них не характерны противосудорожные и миорелаксантные свойства.

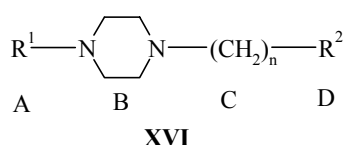
Однако анксиолитическое действие буспирона проявляется постепенно, в течение 2-6 недель [32-34]. Механизм как фармакологических, так и клинических эффектов пока недостаточно ясен.

Согласно одной из последних гипотез [35] в механизм психофармакологического действия буспирона вовлечены не только постсинаптические, но и пресинаптические 5-HT_{1A}P. Данные биохимических и электрофизиологических экспериментов свидетельствуют о том, что активация

агонистами пресинаптических рецепторов приводит к ингибированию серотониновых нейронов, синтеза и высвобождения серотонина [36]; активация постсинаптических рецепторов – к подавлению синтеза ц-АМФ и активности пирамидальных нейронов [37]. Считают, что отсутствие фармакологического эффекта в первые дни применения буспирона обусловлено преобладанием пресинаптического эффекта над постсинаптическим действием [38].

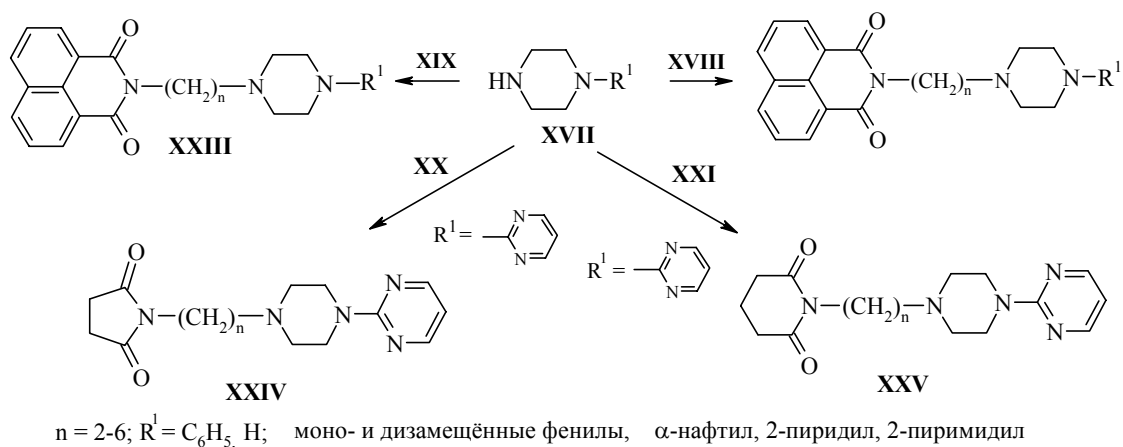
Создание селективных анксиолитиков, т.е. препаратов, которые можно было бы применять пациентам для купирования тревоги, страха, панических состояний без снижения умственной и физической работоспособности является весьма актуальной медико-биологической проблемой. Поэтому открытие особенностей психофармакологического спектра буспирона стимулировало исследования, направленные на получение и изучение новых лигандов 5-HT_{1A}R, выяснение механизмов их действия, установление связи структура–активность, создание моделей лиганд-рецепторного взаимодействия.

При синтезе буспириноподобных веществ XVI чаще всего варьируется структура фрагментов А и D и в некоторых случаях количество метиленовых групп в спейсере С.



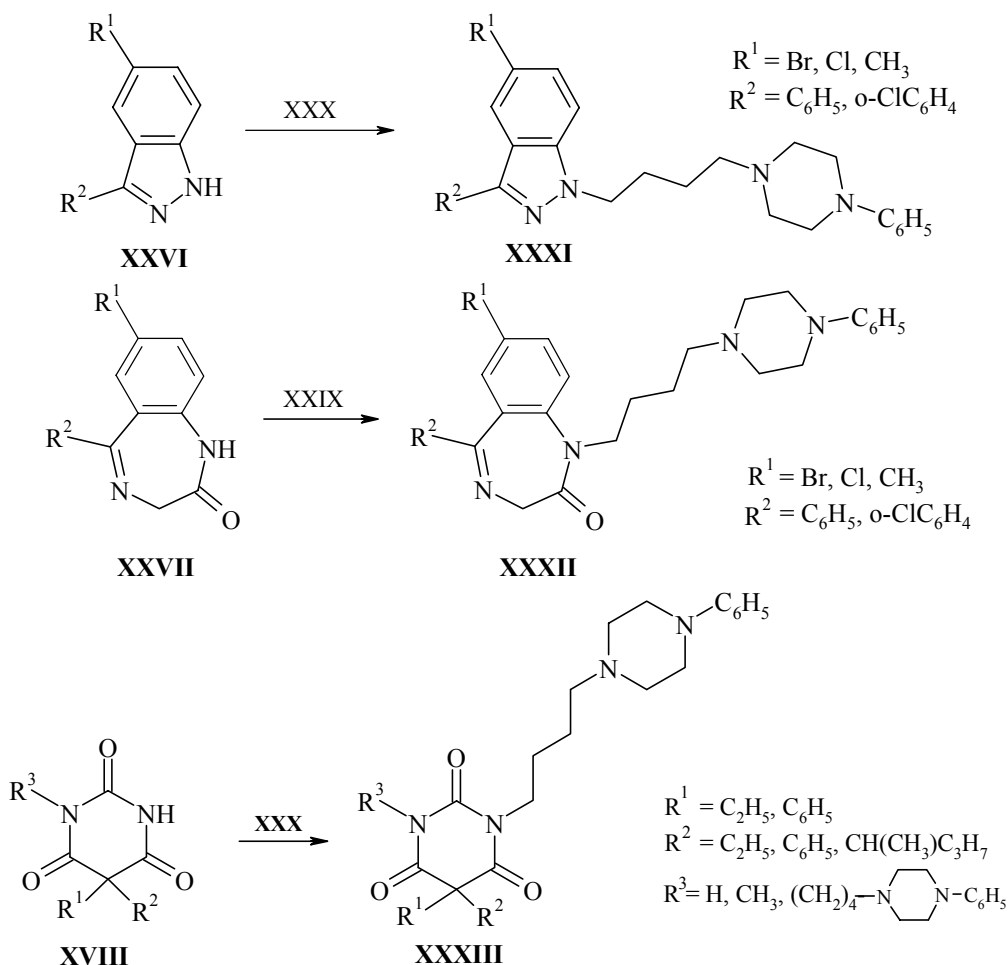
На протяжении ряда лет исследования в области медицинской химии потенциальных лигандов 5-НТ_{1A}P проводятся нами в содружестве с лабораторией психофармакологии Института фармакологии РАМН (д. м. н. Т.А. Воронина и д. м. н. Г.М. Молодавкин) и отделом рентгеноструктурного анализа Института прикладной физики АН Республики Молдова (к. ф.-м. н. Ю.А. Симонов и сотр.).

С целью изучения связи "структура-активность-механизм действия" потенциальных лигандов 5-НТ_{1A}P синтезировано несколько серий арил(гетарил)пиперазинов типа XVI. Взаимодействием арил(гетарил)пиперазинов XVII с ω-галогеналкилимидами [N-(ω-галоген)алкил-фталимидами (XVIII), N-(ω-галоген)алкилнафталимидами (XIX), N-(δ-бром)бутил-сукцинимидом (XX) и N-(δ-бром)бутилглютаримидом (XXI)] получены соответствующие производные арил(гетарил)пиперазинов (XXII-XXV) [39-41].



Производные арилпиперазинов, содержащие в качестве концевой фрагмента D остатки индазолов (XXXI), 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов (XXXII) и барбитуровых кислот (XXXIII), получены алкилированием соответствующих гетероциклических соединений

арилпиперазинилбутилбромидом (XXIX) или 5-фенил-8-аза-5-азониоспиро[4,5]деканбромидом (XXX) в присутствии оснований [42-44].



Структура синтезированных веществ подтверждена методами ИК- и УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии, спектроскопии ПМР и для некоторых соединений рентгеноструктурным анализом (РСА) [40,45-47]. Все изученные методом РСА соединения в твердой фазе имеют более или менее вытянутую пространственную форму (рис. 2).

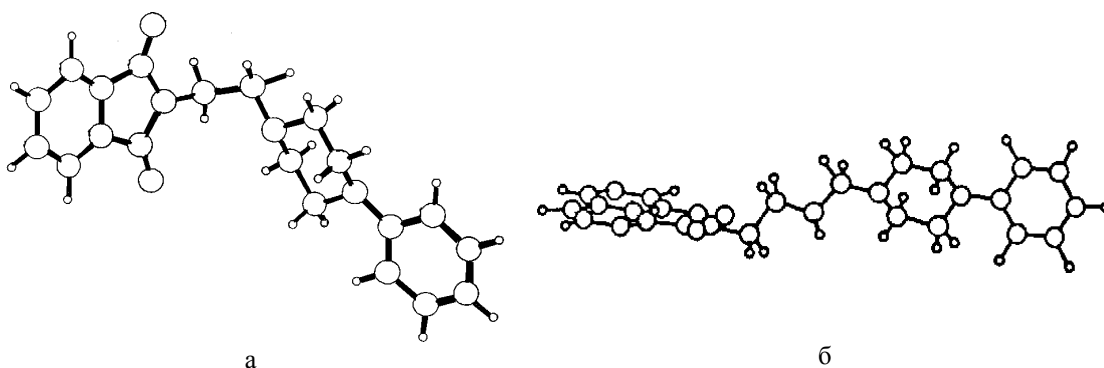
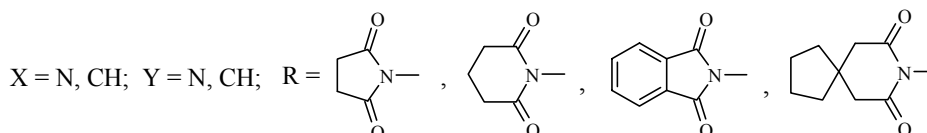
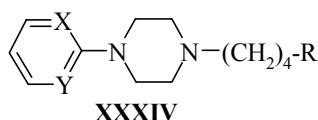


Рис. 2. Молекулярные структуры 1-фенил-4-[2-(N-фталимидо)этил]пиперазина (а) и 1-фенил-4-[4-(N-нафталимидо)бутил]пиперазина (б) [46,47].

Пиперазиновое кольцо находится в конформации кресла. Ароматическое кольцо (фрагмент А) занимает экваториальную позицию.

Анализ спектров ПМР соединений XXXIV свидетельствует, что в растворе (CDCl_3 , CDCl_2) пиперазиновый фрагмент испытывает быструю в шкале времени ЯМР инверсию цикла. Величина барьера инверсии, определенная с помощью динамического ЯМР, оказалась низкой и практически одинаковой для всех изученных соединений (38-39,1 КДж/моль) [48].



С целью получения дополнительной информации о конформации соединений в растворе были проведены эксперименты NOESY. В спектрах соединений присутствует сильный NOE сигнал, свидетельствующий о наличии d-контактов – взаимодействия между ароматическим водородом имидного фрагмента, протонами фенилпиперазинового фрагмента и метиленовыми группами алкильной цепи. Определение расстояний между сближенными протонами (на основании величин ядерного эффекта Оверхаузера) и компьютерное моделирование привели к выводу о том, что в растворе преимущественной является клешневидная конформация соединений.

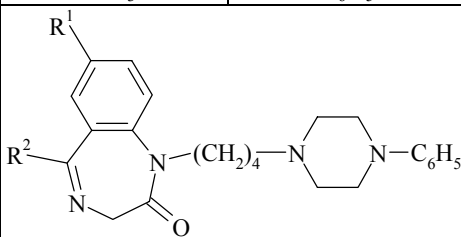
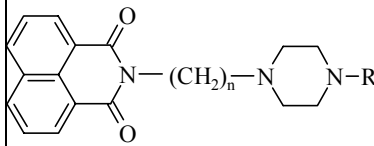
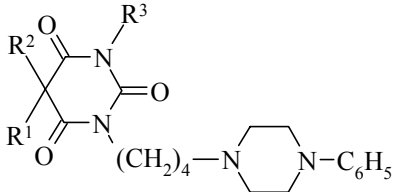
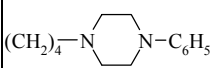
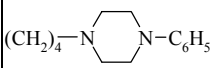
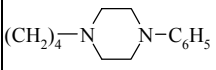
Конформационный анализ соединений (XXXIV) показал, что вращение вокруг одинарных связей в углеводородном спейсере может привести к согнутой (клешневидной) конформации, при этом расстояние от атома азота N2 до фталимидного центра изменяется в пределах 4,2-6,5 Å. Подвижность полиметиленовой цепочки обеспечивает способность соединений принимать в растворе различные конформации, что является важным фактором для лиганд-рецепторного взаимодействия.

Сродство производных арилпиперазинов к 5-HT_{1A}P определяли радиолигандным методом в условиях, описанных в [39,43,49,50]. В табл. 1 представлены константы ингибирования (K_i) специфического связывания [³H]-8-OH-DPAT с 5-HT_{1A}P синаптических мембран головного мозга крыс соединениями XXII, XXIII, XXXI-XXXIII.

Таблица 1. Сродство производных арилпиперазинов к 5-HT_{1A}-рецепторам

№ соед.	Соединения		K_i , nM	№ соед.	Соединения		K_i , nM
	n	R			R ¹	R ²	
1	1	C ₆ H ₅	>10000	25	Cl	C ₆ H ₅	2800
2	2	C ₆ H ₅	>9600	26	Br	C ₆ H ₅	5500
3	4	C ₆ H ₅	10	27	Br	O-ClC ₆ H ₄	6100

Таблица 1. Продолжение

4	4	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	5,2	28	CH ₃		C ₆ H ₅	447
5	4	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	182,4					
6	5	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	6,8					
7	5	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	13,1					
8	6	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	14,0					
9	6	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	91,5					
10	6	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	243,7					
11	6	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	440	R ¹		R ²		
				29	Cl		C ₆ H ₅	2200
				30	Br		C ₆ H ₅	1690
				31	Br		<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	890
				32	CH ₃		C ₆ H ₅	1500
								
	n	R			R ¹	R ²	R ³	
12	3	C ₆ H ₅	53,8	33	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	1,63
13	3	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	2440	34	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	4,78
14	3	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	72,6	35	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	14,6
15	4	C ₆ H ₅	2,9	36	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	17,1
16	4	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	25,9	37	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		358
17	4	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	1280					
18	4	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	38,5					
19	4	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	30,5	38	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅		106
20	4	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	4120					
21	4	<i>n</i> -ClC ₆ H ₄	38,7					
22	5	C ₆ H ₅	43,4	39	C ₂ H ₅	CH(CH ₃)C ₃ H ₇		584
23	5	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	1640					
24	6	C ₆ H ₅	22,9					

Роль фрагментов А, В, С и D соединений типа XVI в их распознавании 5-HT_{1A}P рассматривалась в нашем исследовании и в ряде других работ [51-54].

Анализ связи структура-сродство изученных соединений к этим рецепторам свидетельствует о том, что в рядах одностипных производных как фталимида, так и нафтилимида более высоким сродством к 5-HT_{1A}P обычно обладают соединения с бутиленовым мостиком в сравнении с веществами с более коротким или более длинным спейсером.

Однако известны примеры высокоаффинных к 5-HT_{1A}P производных арилпиперазинов, которые содержат этиленовый мостик [55] или даже вообще не содержат фрагмент С [56].

Влияние природы и положения заместителя в бензольном ядре фрагмента А очевидно. Однако общих закономерностей этого влияния на полученном массиве соединений выявить не удается.

Фрагменты А и В, по-видимому, являются главными в лиганд-рецепторном взаимодействии соединений типа XVI с 5-HT_{1A}P. Для образования лиганд-рецепторного комплекса считается необходимым наличие двух структурных элементов – ароматического кольца и атома азота с избыточной электронной плотностью, находящегося на расстоянии 5,2-5,7 Å от центра ароматического кольца [57,58]. В соответствии с двухцентровой схемой Хайберта, моделирующей центры связывания лиганда с 5-HT_{1A}P, отклонение атома азота от плоскости ароматического ядра составляет 0,2 Å для агонистов и 1,6 Å для антагонистов 5-HT_{1A}P [57].

Значительный интерес представляет выяснение роли фрагмента D лигандов типа XVI. В некоторых работах [59-61] ему отводится роль якоря, способствующего эффективному лиганд-рецепторному взаимодействию. В других исследованиях [62] высказывается предположение о том, что этот фрагмент содержит третий центр распознавания лиганда рецептором за счет водородных связей или донорно-акцепторных взаимодействий. Эту точку зрения отражает 3-центровая модель связывающих центров соединений XVI (рис.3).

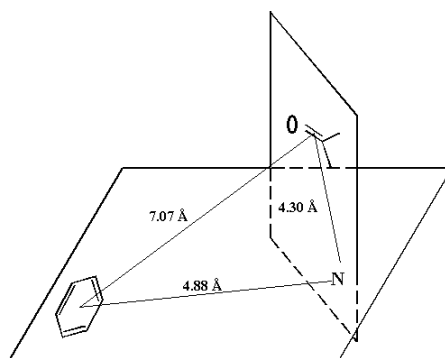
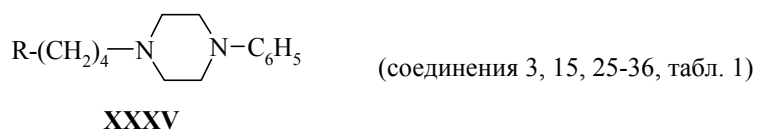


Рис. 3. Модель центров связывания аналогов буспирона с 5-HT_{1A}P [62].

Данные табл. 1 свидетельствуют о весьма существенном влиянии природы фрагмента D на сродство изученных соединений к 5-HT_{1A}P. Величина K_i соединений XXXV находится в диапазоне от 6,1 мкМ до 1,63 нМ.



С целью выяснения особенностей влияния природы радикала R на сродство соединений XXXV к 5-HT_{1A}P нами была рассмотрена зависимость между величинами K_i этих веществ, липофильностью и объемом заместителя R. Значения logP и величины молекулярных объемов заместителей R были рассчитаны с помощью программы Hyperchem 6.0 Pro (Trail version). Полученные методом линейного регрессионного анализа уравнения 1 и 2 не позволяют выделить один из рассмотренных факторов (logP или V_{vw}) как решающий в определении сродства соединений XXXV к 5-HT_{1A}P.

$$\text{pK}_i = 11,337 (\pm 0,965) - 1,033 (\pm 0,21) \log P \quad (1)$$

$$(r = 0,864, \text{SE} = 0,50, n=14, F=76,97)$$

$$\text{pK}_i = 20,447 (\pm 3,644) - 0,0116 (\pm 0,003) V_{vw} \quad (2)$$

$$(r = 0,789, \text{SE} = 0,628, n=14, F=45,11)$$

В экспериментах по фармакологическому связыванию нами было обнаружено соединение 15 (табл. 1), которое проявило высокое сродство к 5-HT_{1A}P, но не обладало анксиолитической активностью. Данный факт позволил предположить, что это соединение является антагонистом 5-HT_{1A}P [39]. Позже в экспериментах *in vivo* при совместном введении буспилона и соединения 15 были получены данные, подтверждающие это предположение [63].

Высокое сродство к 5-HT_{1A}P проявили производные барбитуровых кислот 33-36. Соединение 33 по способности связываться с 5-HT_{1A}P превосходит не только буспирон, но и коммерческий радиолиганд [³H]8-OH-DPAT (рис. 4). Это соединение превосходит буспирон по анксиолитической активности, определенной по тесту конфликтной ситуации (рис. 5).

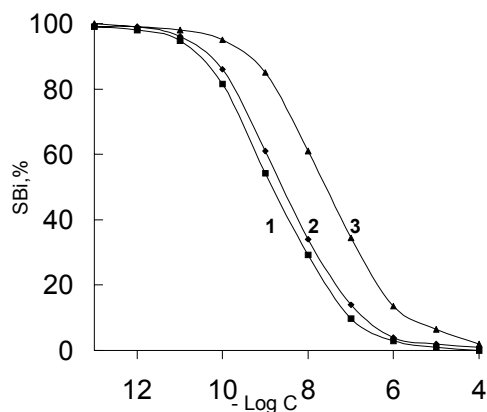


Рис. 4. Кривые ингибирования специфического связывания [³H]8-OH-DPAT с синапсомальной фракцией мембран головного мозга крыс. Соединения 33 (1), 8-OH-DPAT (2) и буспирон (3).

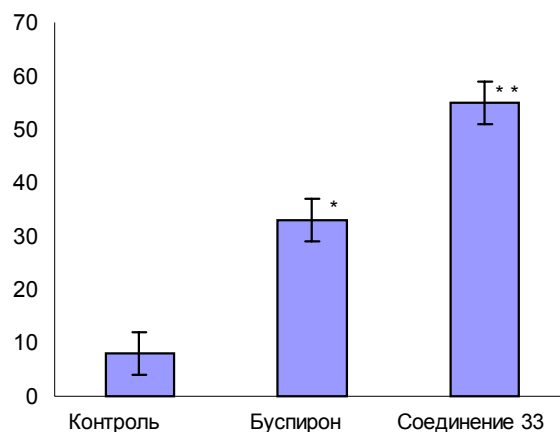


Рис. 5. Анксиолитический эффект соединения 33 и буспирона. Соединения вносили внутривенно в дозе 10 мг/кг * - $P \leq 0,01$; ** - $P \leq 0,05$. Анксиолитическое действие веществ изучали по методике [64].

Как известно [65-67], буспирон и его аналоги проявляют сродство не только к 5-HT_{1A}P, но и к рецепторам дофамина (D₂-рецепторам). Нами показано, что N-арилпиперазинилалкилфталимиды XXII проявляют сродство и к D₁-рецепторам (D₁P). Радиолигандным методом установлено, что сродство соединений 1-4, 6-8 к D₁P характеризуется величинами K_i, равными 95-1600 нМ ($-\log K_i = 4,5-7,03$). Соединения 4, 6-8 в экспериментах на крысах проявили анксиолитическую активность, превосходящую активность буспирона (табл. 2).

Таблица 2. Анксиолитическая активность и сродство к 5-HT_{1A} и D₁ рецепторам N-(арилпиперазинилалкил)фталимидов

№ соединений	Число наказуемых взятий воды	-log K _i	
		5-HT _{1A}	D ₁
1	32 ± 13	4.7	4.5
2	35 ± 10	5.0	4.7
3	52 ± 11	8.0	5.8
4	54 ± 11	8.29	6.05
6	68 ± 17	8.17	6.58
7	65 ± 20	7.89	6.44
8	67 ± 15	7.86	7.03
Буспирон	53 ± 17	7.83	—
Контроль	11 ± 5		

Кросс-корреляция между сродством к 5-HT_{1A} и D₁P и уровнем анксиолитической активности соединений 1-7 (рис. 6) свидетельствует о том, что наряду с 5-HT_{1A}P в реализации анксиолитического эффекта арилпиперазинилфталимидов вовлечены и D₁P [50]. Изучение влияния высокоаффинных лигандов 5-HT_{1A}P на дофаминэргическую систему является важным элементом направленного поиска анксиоселективных препаратов.



Рис. 6. Корреляция анксиолитической активности N-(арилпиперазинилалкил)фталимидов и их сродства к 5-HT_{1A} и D₁-рецепторам.

За последние 10-15 лет исследования в области биоорганической и медицинской химии серотониновых рецепторов и их лигандов способствовали достижению прогресса в понимании молекулярных механизмов функционирования серотонинэргической системы, ее связей с другими нейромедиаторными системами, молекулярных механизмов действия лигандов этих рецепторов. Получены перспективные агонисты и антагонисты различных типов и подтипов серотониновых рецепторов. Некоторые из них (буспирон, ипсапирон, гепирон, суматриптан, гранисетрон, ондансетрон и др.) уже нашли применение в медицине в качестве эффективных лекарственных средств.

Изучение связи "структура–активность" этих соединений с использованием современных методов QSAR и компьютерного моделирования создало реальную базу для направленного синтеза новых лекарственных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного фонда фундаментальных исследований Украины (проект № 3,4-354) и ИНТАС (проект № 94-839).

1. S.J. Peroutka. *CNS Drugs*, **4**, 1, 18-28 (1995).
2. F. Saudou, R. Hen. *J. Neurochem. Int.*, **25**, 503-532 (1994).
3. S.W. Watts, M.L. Cohen. *Neurotransmissions*, **15**, 4, 3-15 (1999).
4. H. Matthes, U. Boschert, N. Amlaisky et al. *Mol. Pharmacol.*, **43**, 313-319 (1993).
5. E. Zifa, D. Fillion. *Pharmacol. Rev.*, **44**, 3, 401-458 (1992).
6. J.E. New. *Med. Res. Rev.*, **10**, 3, 283-326 (1990).
7. N.M. Barnes, B. Costall, R.I. Nagler. *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 548-551 (1988).
8. G.A. Kennet, C.T. Dourish, G. Curzon et al. *Eur. J. Pharmacol.*, **134**, 265-274 (1987).
9. *The Years New Drugs (Therapeutic Targets)* Barcelona, J.R.Prous Science Publishers, 1995, 743 p.
10. W.J. Schmidt, H. Krahing, M. Ruhland. *Life Sci.*, **48**, 499-505 (1989).
11. A.B. Reitz, E.W. Baxter, E.E. Codd et al. *J. Med. Chem.*, **41**, 12, 1997-2007 (1998).
12. Psychotropics H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark 1997, 412 с.
13. М.Д. Машковский. *Лекарственные препараты*, Харьков, "Торсинг", 1997, 500 с.
14. B.E. Leonard. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **9**, 1, 7-17 (1994).
15. S.J. Peroutka. *Pharmacol. Rev.*, **43**, 4, 579-586 (1991).
16. D. Cunningham, J. Hawthorn, A. Pople et al. *Lanret*, **1**, 1461-162 (1987).
17. S.J. Peroutka, A.J. Sleight, B.G. McCarthy et al. *J. Neuropsychiatry*, **1**, 3, 253-262 (1989).
18. M. Titeler, R.R. Lion, R.A. Glennon. *Psychopharmacol.* (Berlin), **94**, 213-216 (1988).
19. J.B. Blair, D. Kurrasch-Orbaugh, D. Marona-Lewicka et al. *J. Med. Chem.*, **43**, 24, 4701-4710 (2000).
20. E. Kellet, I.C. Carr, G. Milligan. *J. Mol. Pharmacol.*, **56**, 684-692 (1999).

21. S. Trump-Kallmeyer, J. Hoflack, A. Bruinvels, M. Hibut. *J. Med. Chem.*, **35**, 3448-3462 (1992).
22. A. Malmberg, P.G. Strange. *J. Neurochem.*, **75**, 3, 1282-1286 (2000).
23. P. Chanda, C.W. Minehin, A.R. Davis et al. *J. Mol. Pharmacol.*, **43**, 516-520 (1993).
24. A.J. Sleight, P.A. Pierce, A.W. Schmidt. *J. Clin. Psychiatry*, **49**, 1, 30-36 (1991).
25. S. Ramboz, R. Oosting, D.A. Amara et al., *Proc. Natl. Sci. USA*, **95**, 14476-14481 (1998) (Neurobiol.).
26. I. Csanalosi, E. Schweizer, W.G. Case, K. Rickels. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **7**, 1, 31-33 (1987).
27. R.A. Glennon, N.A. Naiman, M.E. Pierson et al. *Drug Dev. Res.*, **16**, 335-343 (1989).
28. E.A. Forster, I.A. Cliffe, D.J. Bill et al. *Eur. J. Pharmacol.*, **281**, 1, 81-88 (1995).
29. I.A. Cliffe, C.I. Brightwell, A. Fletcher et al. *J. Med. Chem.*, **36**, 1509-1510 (1993).
30. M.E. Bermawy, R. Raghupathi, S.P. Ingher et al. *Med. Chem. Res.*, **2**, 88-95 (1992).
31. Y.H. Wu, K.R. Smith, J.W. Rayburn et al. *J. Med. Chem.*, **12**, 876 (1969).
32. M.A. Schuckit. *Psychopathol.*, **17**, 3, 61-68, (1984).
33. A.S. Eison, M.S. Eison, M. Stanley et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **24**, 701-707 (1986).
34. R. Enkelmann. *Psychopharmacol.*, **5**, 3, 428-432 (1991).
35. P. Graciela, P. Blier. *Pharmacol. Rev.*, **51**, 3, 534-579 (1999).
36. R. Godbout, Y. Chaput, P. Blier, C. de Montigny. *Neuropharmacol.*, **30**, 674-690 (1991).
37. D.A. Glitz, R. Pohl. *Drugs*, **41**, 1, 11-18 (1991).
38. P. Blier, R. Bergeron, C. de Montigny. *Neuropharmacol.*, **16**, 333-338 (1997).
39. С.А. Андронати, В.М. Варава, С.Г. Соболева и др. *Докл. АН СССР*, **327**, 3, 341-344 (1992).
40. С.А. Андронати, Ю.А. Симонов, Ю.М. Чумаков и др. *Ж. общ. хим.*, **66**, 10, 1736-1746 (1996).
41. Пат. № 19036 України. *Бюл. "Промислова власність"*, № 16, 3.1.283 (1997).
42. С.А. Андронати, Г.Е. Колодеев, С.Ю. Макан и др. *Докл. АН Украины*, **8**, 126-131 (1994).
43. В.М. Сава, С.Ю. Макан, Г.Е. Колодеев, С.А. Андронати. *Вісник фармації*, 3-4, 54-57 (1998).
44. С.Ю. Макан, Г.Е. Колодеев, Д.С. Бережной та інш. В кн.: *Хімія азотвмісних гетероциклів* (Тези доповідей), Харків, 2000, 263 с.
45. N.L. Asfandiarov, I.A. Prokopenko, M.L. Bondarev. *Electron Spectroscopy and related phenomena*, **58**, 177-183 (1991).
46. С.А. Андронати, Ю.А. Симонов, А.А. Дворкин и др. *Докл. АН Украины*, № 12, 136-140 (1993).
47. М. Гданец, Ю.А. Симонов, Ю.М. Чумаков и др. *Ж. общ. хим.*, **67**, 11, 147-153 (1997).
48. М.Л. Бондарев, А.В. Калюский, Ю.А. Шапино, С.А. Андронати. *Укр. хим. журн.*, **57**, 9, 986-991 (1991).
49. Yu.M. Chumakov, G. Bocelli, A. Cantoni et al. In *Molecular Recognition and Inclusion*. Ed. A.W.Coleman. *Kluwer Academic Publishers*, Netherlands, 1998, p. 291-295.
50. S.A. Andronati, T.A. Voronina, V.M. Sava et al. *Ibid*, p. 245-249.
51. A. Orjales, L. Menco-Cires, L. Labeaga et al. *J. Med. Chem.*, **38**, 8, 1273-1277 (1995).
52. M.L. Lopez-Rodriguez, M.J. Morcillo, T.K. Rovat et al. *J. Med. Chem.*, **42**, 1, 36-49 (1999).
53. W. Kuipers, I. van Wijngaarden, C.G. Kruse et al. *J. Med. Chem.*, **38**, 11, 1942-1953 (1995).
54. M.L. Lopez-Rodriguez, M.J. Morcillo, E. Fernandez et al. *J. Med. Chem.*, **44**, 2, 186-187 (2001).
55. Zhi-Ping Zhnang, Mei-Ping Kung, Mu Mu, Hank F. Kung. *J. Med. Chem.*, **41**, 2, 157-166 (1998).
56. C.E. Ybema, Zb. Slanen, B. Olivier et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **260**, 1045-1051 (1992).
57. M.F. Hibert, M. Gittos, D. Middlemiss et al. *J. Med. Chem.*, **31**, 6, 1087-1093 (1988).
58. C. Mellin, J. Vallgarda, D.L. Nelson et al. *J. Med. Chem.*, **34**, 497-510 (1991).
59. M.L. Lopez-Rodriguez, M.L. Rosado, B. Benhamu et al. *J. Med. Chem.*, **39**, 22, 4439-4450 (1996).
60. M.L. Lopez-Rodriguez, M.J. Morcillo, E. Fernandez et al. *J. Med. Chem.*, **49**, 16, 2563-2556 (1997).
61. J.L. Mokrosz, M. Pietrasiewicz, B. Duszynska, M.T. Cegla. *J. Med. Chem.*, **35**, 13, 2369-2374 (1992).
62. Zd. Chilmonczyk, A. Szelejewska-Wozniakowska, J. Cybulski et al. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **330**, 146-160 (1997).
63. Т.Л. Карасева, Б.А. Лобасюк, С.Г. Соболева и др. *Нейрофизиология*, **37**, 1, 11-15 (2000).
64. Т.А. Воронина, Ю.И. Вихляев, Л.Н. Неробкова и др. В кн.: *Феназепам*, Наукова думка, Киев, 1982, 288 с.
65. P. Perrone, F. Berardi, M. Leopoldo, N. Tortorella. *J. Med. Chem.*, **39**, 16, 3195-3202 (1996).
66. P. Skolnic, S. Paul. *J. Clin. Psychiatry*, **43**, 40-42 (1982).
67. T. Taverne, O. Dionf, P. Depreux et al. *J. Med. Chem.*, **41**, 12, 2010-2018 (1998).

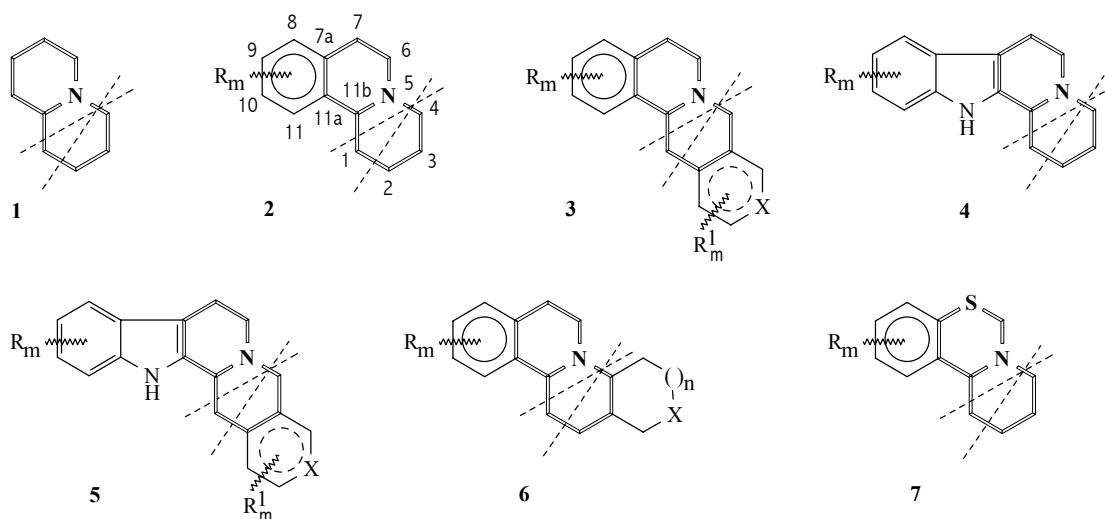
Синтез конденсированных производных хинолизина аннелированием циклических шиффовых оснований: [2+4]-циклоконденсации

Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.

Институт биоорганической химии Национальной Академии наук Беларуси
220141, г. Минск, ул. акад. Купревича, 5/2

Реакции аннелирования (циклоприсоединения или циклоконденсации) позволяют осуществлять наращивание дополнительных циклов (одного или нескольких одновременно) к карбо- и гетероциклическим молекулярным остовам, либо сочленять посредством образования нового цикла уже существующие циклические фрагменты в полициклический молекулярный скелет. Впервые эта стратегия была реализована в ряду карбоциклических соединений Р. Робинсоном [1], а затем использована Дж. Сторком [2] в синтезе бициклических непредельных кетонв. В ряду гетероциклических соединений первые исследования по аннелированию (наращиванию) частично или нацело гидрированного пиридинового цикла к бициклическому фрагменту 3,4-дигидроизохинолина с образованием бензо[а]хинолизиновых или пиридо[2,1-а]изохинолизиновых производных начались в 1950-1960 гг. и к настоящему времени развились в самостоятельный раздел химии циклических шиффовых оснований. За прошедший период исследованиям по синтезу конденсированных азотсодержащих гетероциклов аннелированием циклических шиффовых оснований уделялось много внимания и к настоящему времени накопился значительный материал, требующий обобщения и анализа. Это особенно актуально в настоящее время для определения позиций гетероциклического синтеза в частности и органического синтеза в целом и определения направлений развития на перспективу.

Схема 1



$R, R^1 = H, OH, OAlk, Hlg, \dots$; $X = C, N, O, S, \dots$; $n = 0, 1, 2$; $m = 1, 2, 3$.

Конденсированные гетероциклы, включающие хинолизиновый фрагмент (1-5), встречаются в природе [3] и производятся в лабораторной практике и промышленности (1-7) [4]. Соединения этого ряда представляют значительный теоретический и практический интерес для биотехнологии, медицины и ветеринарии [5]. Эти вещества преимущественно встречаются в растениях и

представляют семейство растительных алкалоидов [3]. Так, бициклический скелет хинолизина (1) объединяет группу лупиновых или хинолизидиновых алкалоидов, например: лупинины, цитизины, спартеины и др. (алкалоиды *Papilionaceae*, *Sophora*, *Thermopsis*) [3]. Трициклический фрагмент бензо[а]хинолизина (2) является составной частью некоторых изохинолиновых алкалоидов, например: эметина (алкалоиды *Cephaelis ipecacuanha*) [3]. Тетра- и пентациклические скелеты дибензо[а,г]хинолизина (3) и индоло[2,3-а]хинолизина (4, 5) объединяют алкалоиды бербанового: берберин, коридамин, синактин, пальматин и др. (алкалоиды *Berberis*, *Corydalis*) [3], индолизинового: резерпин, иохимбаны, винкамин, аймалицин и др. (алкалоиды *Yohimbe*, *Aprocynaceae*, *Rubiaceae*) [3] рядов соответственно. Следует отметить, что роль алкалоидов в жизни растений во многом все еще остается не вполне ясной. В то же время проявляемая этими веществами биологическая активность сделала их объектами пристального внимания биохимиков, фармакологов, медиков и специалистов смежных дисциплин.

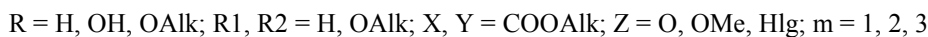
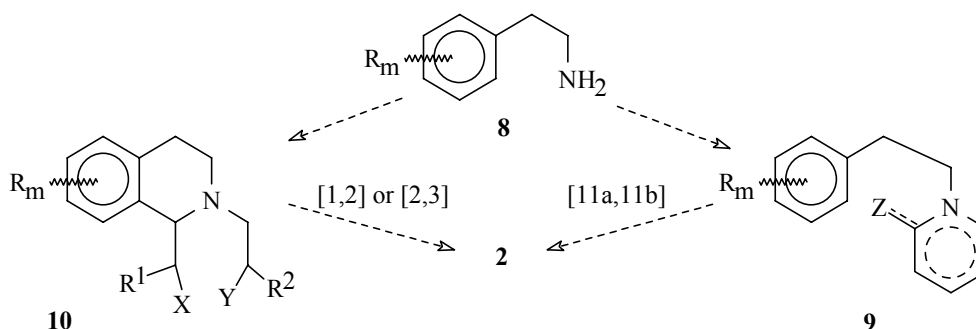
Учитывая низкое содержание алкалоидов в растениях, очевидно, что удовлетворить спрос на эти соединения только за счет природных источников невозможно. Поэтому понятно внимание, уделяемое разработке методов синтеза таких соединений.

Исследования по синтезу соединений с молекулярными остовами, представленными на схеме 1 и родственными им, были начаты в 30-е годы XX столетия. На начальном этапе в их основе лежали конвергентные, последовательные схемы формирования молекулярных остовов целевых соединений. Впоследствии на смену таким подходам пришли подходы, основанные на блочной стратегии построения требуемых молекулярных структур.

Из анализа структур, представленных на схеме 1, следует, что наиболее общими синтетическими предшественниками таких соединений при использовании блочной стратегии построения их молекулярных остовов могут быть производные изохинолина (2, 3, 6) или β -карболина (4, 5).

Конвергентные схемы начального этапа исследований по синтезу алкалоидов и родственных гетероциклических соединений, в частности построения бензо[а]хинолизинового скелета (2), завершались циклоконденсацией, получаемых из β -фенетиламинов (8), β -фенетилпиридонов (9) по Бишлеру-Напиральскому [6]. Эти подходы основаны на образовании замыкающих цикл C,C-связей ([11a,11b]-связь в 2) в предварительно полученных β -фенетилпиридинах (9).

Схема 2



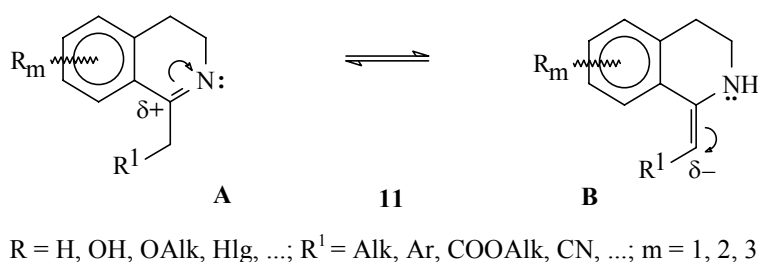
Альтернативно трициклический фрагмент бензо[а]хинолизина (2) формировался замыканием C,C-связей ([1,2]- или [2,3]-связи в 2) соответствующих производных изохинолина (10) [7], также получаемых из β -фенетиламинов (8). К настоящему времени в литературе также описаны способы построения трициклического бензо[а]хинолизинового остова (2) замыканием [3,4]-, [4,5]- [8], [5,6]- [9], [7,7a]- [10], [1,11b]- [11] и других формирующих этот остов связей [12, 13]. Однако лишь некоторые из этих методов нашли практическое использование, вследствие ограниченной доступности и трудоемкости получения соответствующих субстратов.

Ретросинтетический анализ вероятных подходов к формированию молекулярных скелетов, представленных на схеме 1, или родственных им, на основе блочной стратегии свидетельствует,

что наиболее предпочтительными субстратами их синтеза могут служить циклические основания Шиффа, в частности 3,4-дигидроизохинолины, 3,4-дигидро- β -карболин и др. Очевидно, что в каждом конкретном случае наращивание дополнительных циклов имеет свою специфику и требует обусловленных целевой структурой конкретных реагентов. Не менее очевидным является и то, что основой таких реакций являются взаимодействия диполей циклических шиффовых оснований с 1,4-диполярофилами.

Из доступных экспериментальных данных и существующих теоретических представлений о свойствах и реакционной способности шиффовых оснований, в частности 3,4-дигидроизохинолинов (11), следует, что эти соединения могут выступать в качестве диполей (иминный таутомер 11A), вступая в реакции с диполярофилами.

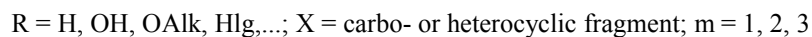
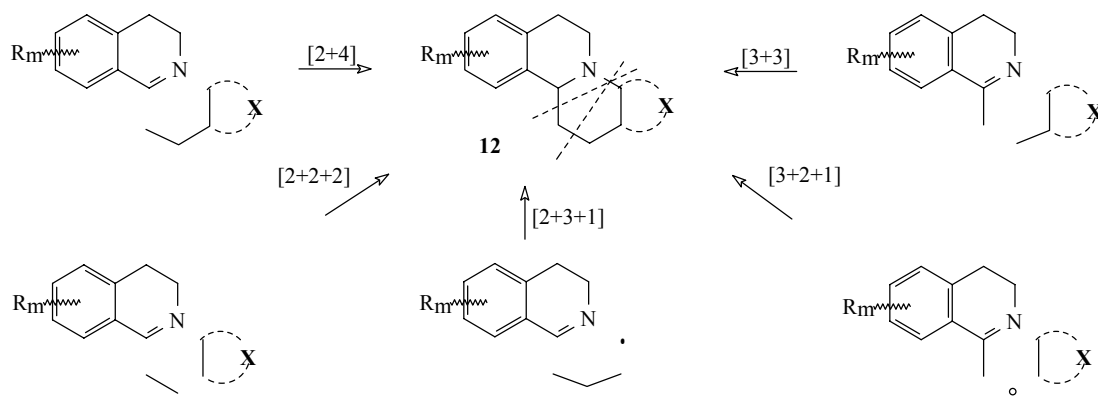
Схема 3



С другой стороны, эти соединения могут выступать в качестве 1,3-динуклеофилов (енаминный таутомер 11B), вступая в реакции с диэлектрофилами. Из этого следует, что молекулярные скелеты, представленные схемой 1, могут быть сформированы [2+4]-, [3+3]-, либо мультикомпонентными циклоконденсациями, наращивающими пиридиновый цикл к 2-х- (CN) или 3-членному (CCN) фрагменту соответствующего циклического азометина.

Графически такие подходы можно суммировать схемой 4:

Схема 4

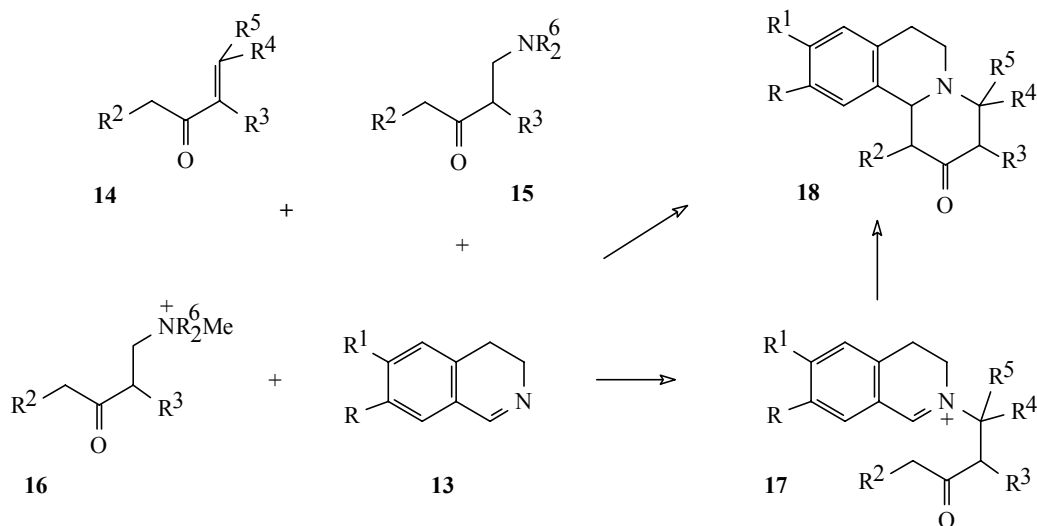


К настоящему времени реализованы все представленные схемой 4 подходы к построению бензо[a]- (2), бензо[a]гетероцикло[f]- (6, $X=CH_2$), бензо[a]гетарено[f]хинолизиновых (6, $X=N, O, S$) остовов (12). Однако наиболее значимые результаты достигнуты в [2+4]-циклоконденсациях.

В 1960-1965 гг. были опубликованы первые работы, посвященные синтезу бензо[а]хинолизинов аннелированием 3,4-дигидроизохинолинов (13) енонами (14) [14, 15], β-диалкиламинокетонами (15) [16] и их метиоидами (16) [16]. Согласно проявлению в УФ-спектрах реакционных смесей полос поглощения характерных N-алкиламмониевым производным [15] предполагалось, что эти реакции осуществляются через иммониевые производные (17). В отдельных случаях производные типа (17) удалось выделить [15] и циклизовать в целевые продукты (18) действием кислот или щелочей. Эти данные предполагают участие в циклизации енольной формы производного (17).

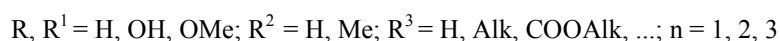
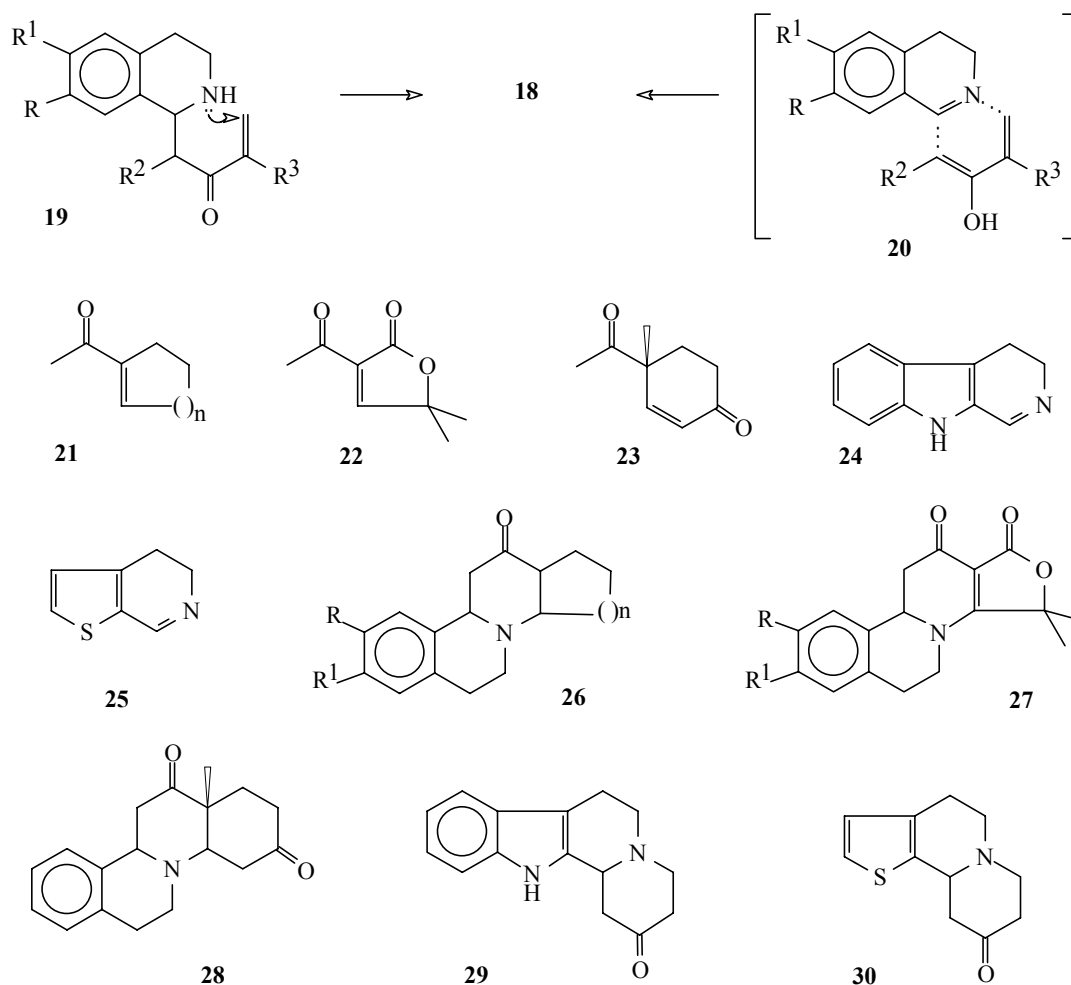
Таким образом, образование иммониевых интермедиатов типа (17) в реакциях α,β-ненасыщенных кетонов (14) или их предшественников (15, 16) с циклическими шиффовыми основаниями (13) можно считать доказанным. Тем не менее в литературе имеются данные [15, 17, 18], позволяющие предполагать альтернативный механизм, первой стадией которого является присоединение α'-метильной или метиленовой группы енона по C=N-связи с образованием интермедиатов типа (19). Последующее внутримолекулярное присоединение NH-группы по активированной двойной связи енона также ведет к желаемым производным (18). Нельзя также исключать возможность осуществления циклоконденсаций через шестичленные имин-диенольные переходные состояния типа (20), которые могут генерироваться в условиях взаимодействия енонов или их синтетических эквивалентов с азометинами.

Схема 5



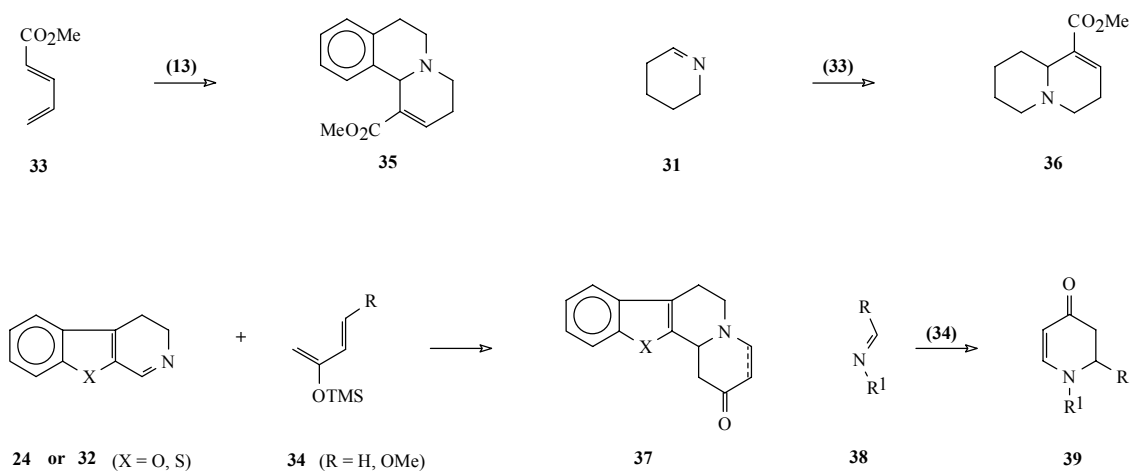
В последующем эти реакции были распространены на ациклические основания Шиффа (24, 25), что позволило получить гетероциклические соединения, структурно родственные стероидам (26-28) [18-21] и алкалоидам (29, 30) [22, 23]. Специфический пример аннелирования циклических шиффовых оснований енонами представляет гетероциклизация 3,4-дигидроизохинолинов (13) с ендионом (23), приводящая к 8-аза-D-гомогона-12,16-дионам (28) [21].

Некоторые другие примеры [2+4]-гетероциклизаций циклических шиффовых оснований с енонами с выходом к конденсированным производным хинолизина представлены в работах [24, 25].

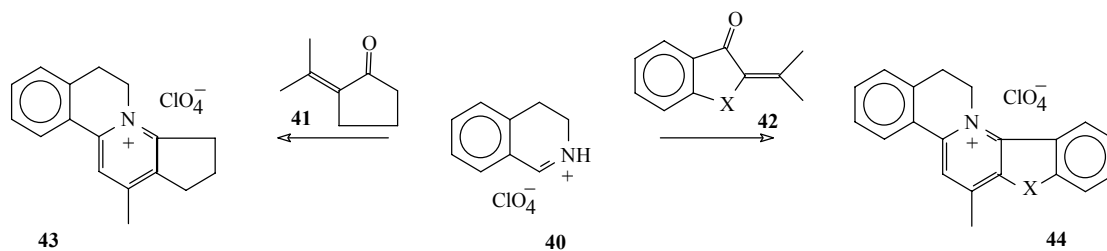


Суммируя изложенное, можно констатировать, что реакции аннелирования циклических шиффовых оснований α,β -непредельными кетонами позволяют получать различные азотсодержащие конденсированные гетероциклы, труднодоступные в рамках других синтетических методов.

Циклические основания Шиффа, например 3,4-дигидроизохинолины (13), 3,4-дигидро- β -карболин (24), тетрагидропиридин (31) и др. (32, X=O, S) могут выступать в качестве диенофилов и вступать в реакции [2+4]-гетероциклизации (аннелирования) с диенами (33, 34). Такие реакции также позволяют наращивать дополнительные пиридиновые циклы к уже существующим азотсодержащим гетероциклам [26, 27]. Реакции такого типа получили название гетерореакций Дильса-Альдера и были использованы в синтезах производных бензо[а]хинолизинов (35), хинолизинов (36) и конденсированных производных хинолизина (37) [26, 27]. Подобные реакции были осуществлены также в отношении нециклических шиффовых оснований (38) и диенам (34), что привело к γ -пиридоновым производным (39) [27].

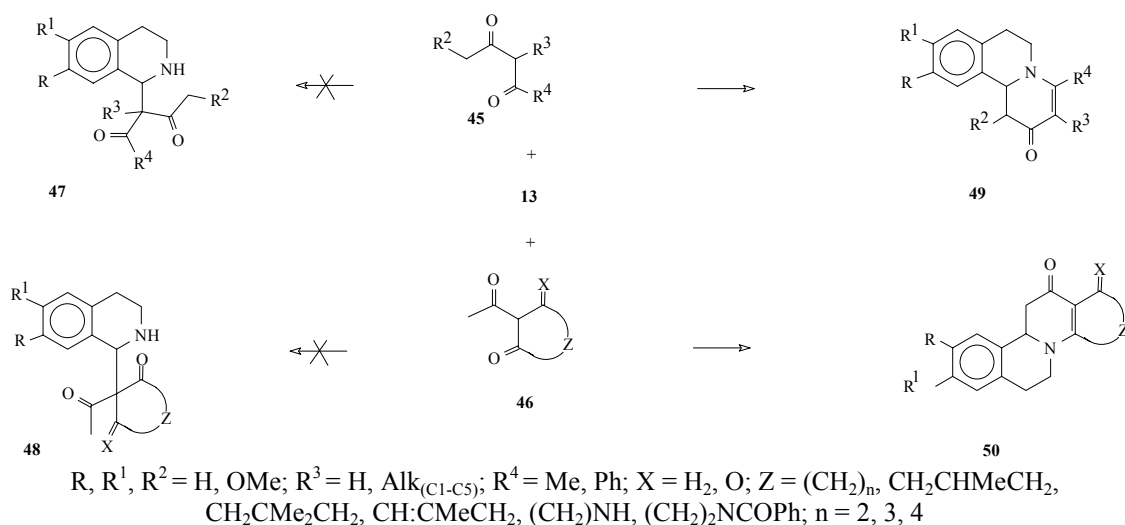


К подобному типу конденсаций также следует отнести реакции перхлоратов 3,4-дигидро-изохинолинов (40) с енонами (41, 42), вероятно, осуществляющиеся через енольные формы последних и приводящие к ониевым производным конденсированных азотсодержащих гетероциклов (43, 44) [28].



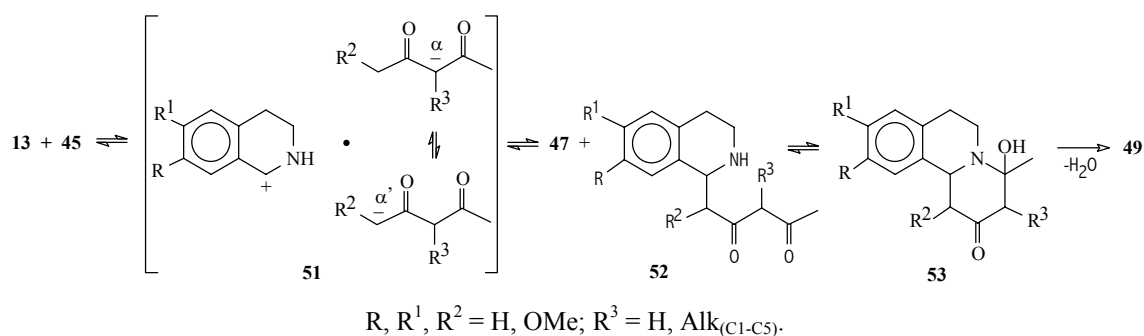
В 1966 г. была опубликована работа, описывающая синтез бензо[а]хинолизинов и родственных конденсированных азотсодержащих гетероциклов [2+4]-циклоконденсациями 3,4-дигидроизохинолинов (13) с алифатическими (45), алициклическими (46) и гетероциклическими (46) β-дикетонами и 2-ацетилдимедоном (46, X = O, Z = CH₂CMe₂CH₂) [29].

Схема 9



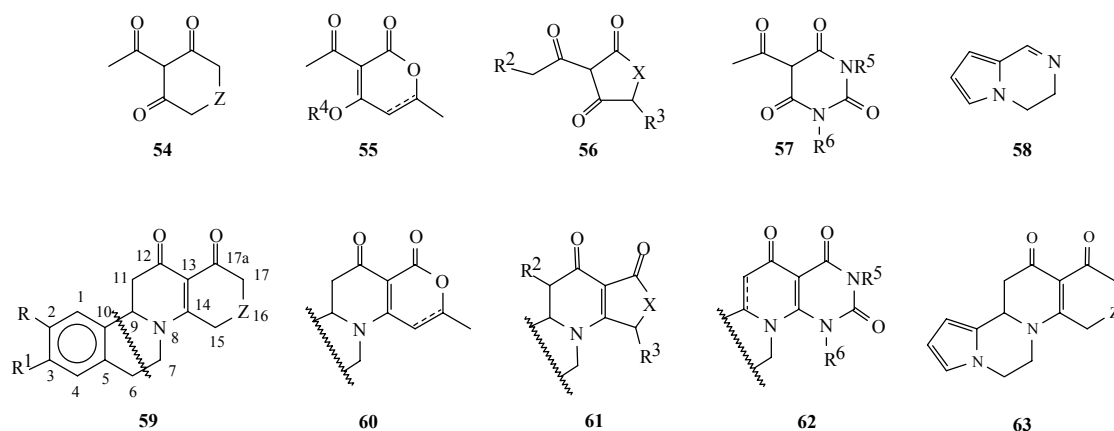
Согласно приведенным результатам в описанных взаимодействиях β -дикетон и ацетилдимедон (45, 46) с 3,4-дигидроизохинолинами (13) получались не аддукты C,C-присоединения (47, 48), а продукты [2+4]-циклоконденсации (49, 50). Для объяснения полученных результатов был предложен механизм, предполагающий α/α' -изомеризацию аниона β -дикетона в промежуточно образующемся солевом комплексе (51). Согласно предложенному механизму в результате последующих равновесных превращений через аддукты (47) и (52) реакция приводит к трициклическому спирту (53). Дегидратация последнего завершает последовательность превращений, давая конечные продукты (49) или (50) [29].

Схема 10



Эта схема удовлетворительно объясняет образование продуктов и учитывает отмеченное авторами влияние кислотно-основных условий на ход реакций. Однако оставшаяся без объяснения термодинамически сомнительная α/α' -изомеризация аниона оставила вопрос механизма этой реакции открытым для дальнейших исследований и обсуждений.

В последующем эта реакция была распространена на алициклические (54) [30] и гетероциклические (55-57) [31-35] β, β' -трикарбонильные соединения и на 3,4-дигидро-пирроло-[2,1-а]пиримидин (58) [36], что позволило получить ряд новых конденсированных азотсодержащих гетероциклов, структурно родственных стероидам (59-63) [30-36].

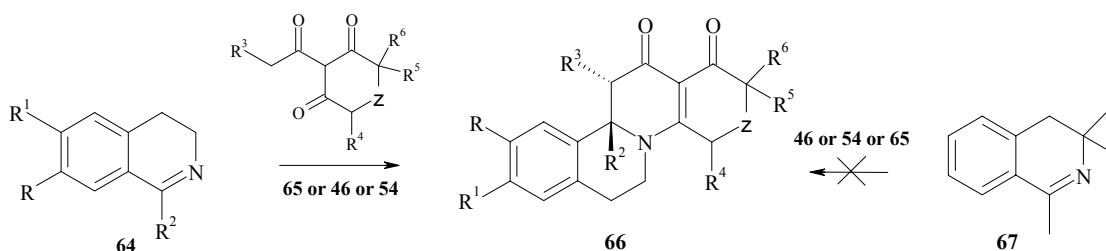


R, R¹ = H, OMe; R² – R⁶ = H, Me; X = O, N, S; Z = bond, CH₂, CHMe, CHPh.

Изучение механизма, сферы применимости, регио- и стереохимии указанных реакций аннелирования позволило установить ряд важных особенностей таких реакций, выявить новые направления их развития и получить ранее недоступные или ограниченно доступные конденсированные азотсодержащие гетероциклы.

Так, исследование взаимодействий 1-алкилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов (64) с 2-ацилциклогексан-1,3-дионами (46, 54) и их алкилзамещенными производными (65) позволило получить ранее недоступные 8-аза-D-гомогонаны с C(9)-ангулярными алкильными заместителями (66) [37-41]. В то же время было установлено, что при взаимодействии C(3)-метилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов (67) с β,β'-трикетонами (46, 54, 65) продуктов [2+4]циклоконденсации типа (66) не образуется [41].

Схема 12

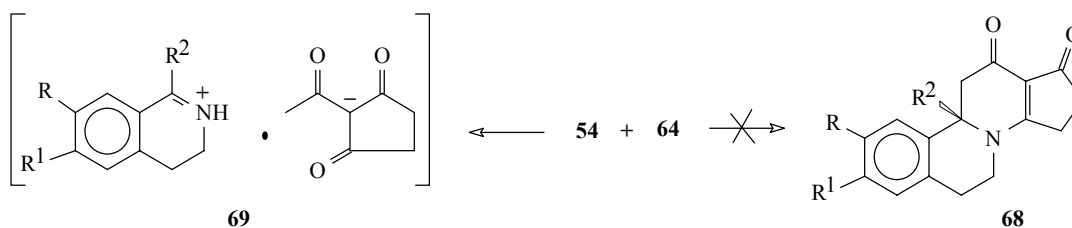


R, R¹ = H, OMe; R² = H, Me, Et, i-Pr; R³ = H, Me, Et, COOMe; R⁴ = H, Me, COOMe, Cl, Br;
R⁵ = H, Me, Cl; R⁶ = H, Me; Z = CH₂, CMe₂.

Попытка включить в реакцию аннелирования 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов (64) 2-ацетилциклопентан-1,3-дион (54, Z = связь) с целью получения 8-азагонанов с C(9)-алкильными заместителями (68) осталась безуспешной. Оказалось, что в этом случае вместо ожидаемых 8-азагонанов (68) образуются соли 3,4-дигидроизохинолинов с 2-ацетилциклопентан-1,3-дионом (69) [42]. Подобные соли были также получены при взаимодействии 3,4-дигидроизохинолинов

(64) с 3-ацилтиотетроновыми кислотами (56, X = S) [33]. Эти наблюдения позволили установить исключительно важную роль величины циклического фрагмента β-ди- и β,β'-трикарбонильных соединений в осуществлении реакций аннелирования циклических шиффовых оснований [33, 42].

Схема 13

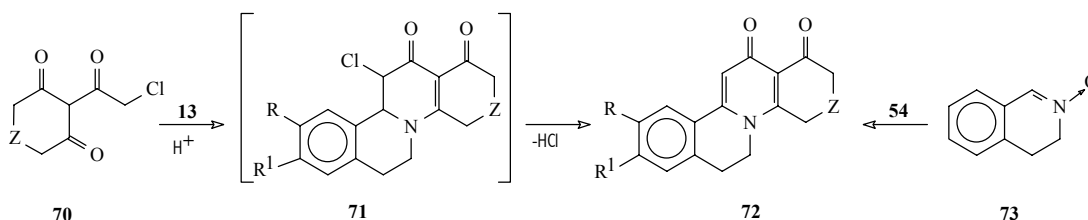


R, R¹ = H, OMe; R² = H, Me, Et, i-Pr.

Взаимодействие 3,4-дигидроизохинолинов (64) с прохиральными 5-метил- или -фенил-замещенными 2-ацетилциклогексан-1,3-дионами (54) осуществляются стереоселективно, приводя к образованию 9,16-*цис*-диастереомеров 8-аза-D-гомогонанов (59) [43]. Аннелирование 3,4-дигидроизохинолинов (13, 65) 4-замещенными 2-ацетилдимедонами (65, R³ = R⁵ = R⁶ = H; Z = CMe₂; R⁴ = Me, COOMe, Cl, Br) осуществляется регио- и стереоселективно, давая исключительно 9,17-*транс*-диастереомерные производные 8-аза-D-гомогонанов (66, R, R¹ = H, OMe; R² - R⁵ = H; R⁶ = Me, COOMe, Cl, Br; Z = CMe₂) [40, 44-47]. Аннелирование 3,4-дигидроизохинолинов (13) 2-ацетил-4-ацетоксициклогексан-1,3-дионом осуществляется региоселективно, но с низкой стереоселективностью [48]. При взаимодействии азометинов (13) с 2-ацетил-4-гидрокси-циклогексан-1,3-дионом образуется смесь 15- (66, R, R¹ = H, OMe; R², R³, R⁵, R⁶ = H; R⁴ = OH) и 17-региомерных спиртов (66, R, R¹ = H, OMe; R² - R⁵ = H; R⁶ = OH) [49] с преобладанием (~80:20) 9,15- и 9,17-*транс*-диастереомеров. Это наблюдение было использовано в синтезе (-)-9R,15R-15-гидрокси- и (+)-9S,17R-17-гидроксипроизводных 8-аза-D-гомогонанов, при использовании (+)-4R-2-ацетил-4-гидроксициклогексан-1,3-диола [50]. Аннелирование 1-метил-3,4-дигидроизохинолина (68, R, R¹ = OMe, R² = Me) (+)-4R- и (-)-4S-2-ацетил-4-гидроксицикло-гексан-1,3-дионами осуществляется регио- и стереоселективно, приводя к (-)-9R,15R- и (+)-9S,15S-15-гидрокси-производным (66, R, R¹ = OMe; R² = Me; R³, R⁵, R⁶ = H; R⁴ = OH). Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о перспективности исследований по разработке регио- и стереоспецифических методов синтеза конденсированных производных хинолизина.

Аннелирование азометинов (13) 2-хлорацетилциклогексан-1,3-дионами (65) привело к Δ^{9,11}-производным (71) вместо ожидаемых 11-хлорпроизводных (72) [51]. Такие производные ранее были получены при взаимодействии β,β'-трикетон (54) с нитронами (73) [52].

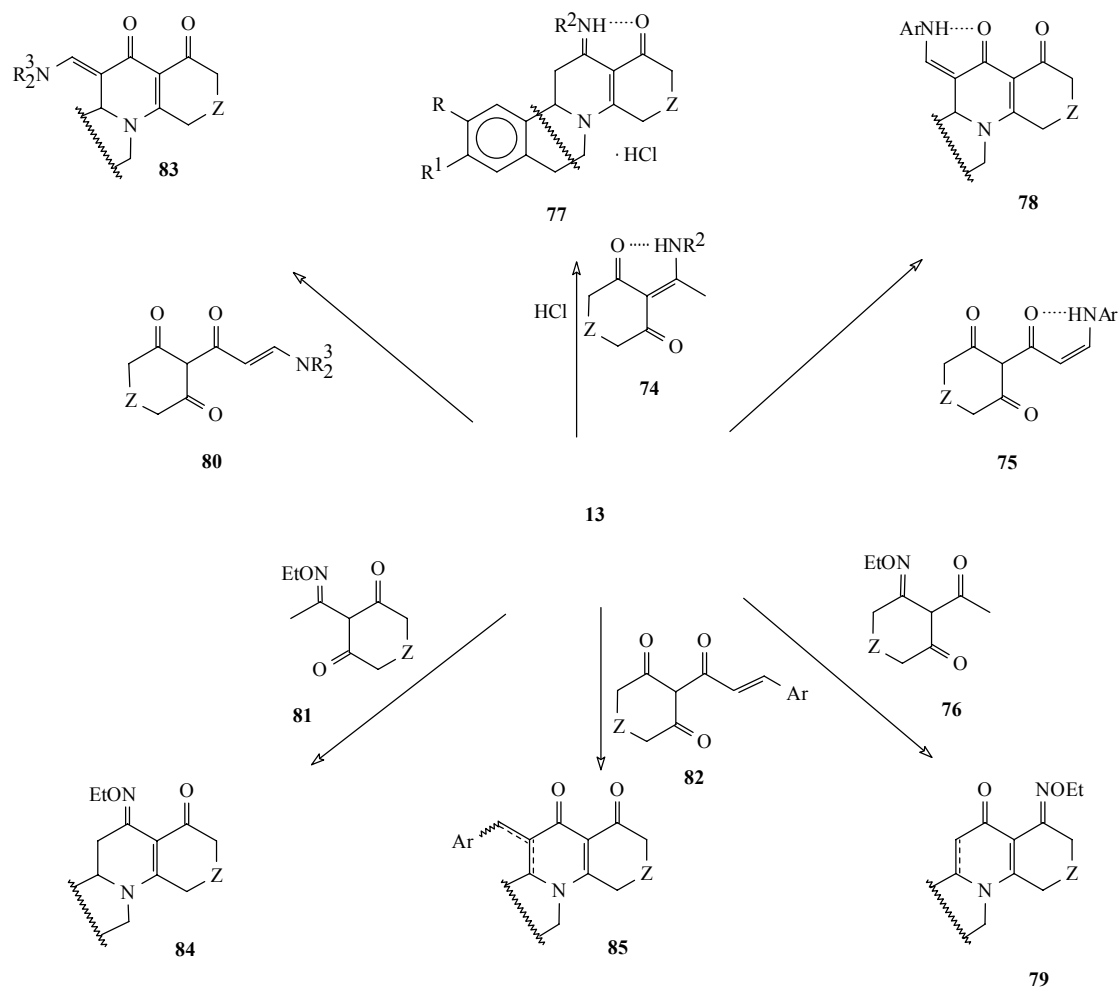
Схема 14



R, R¹ = H, OMe; Z = CH₂, CMe₂

Включение в конденсацию с 3,4-дигидроизохинолинами (13) енаминов (74) и (75) и оксима (76) позволило получить новые функциональные производные 8-азастероидов (77-79) [53-56].

Схема 15

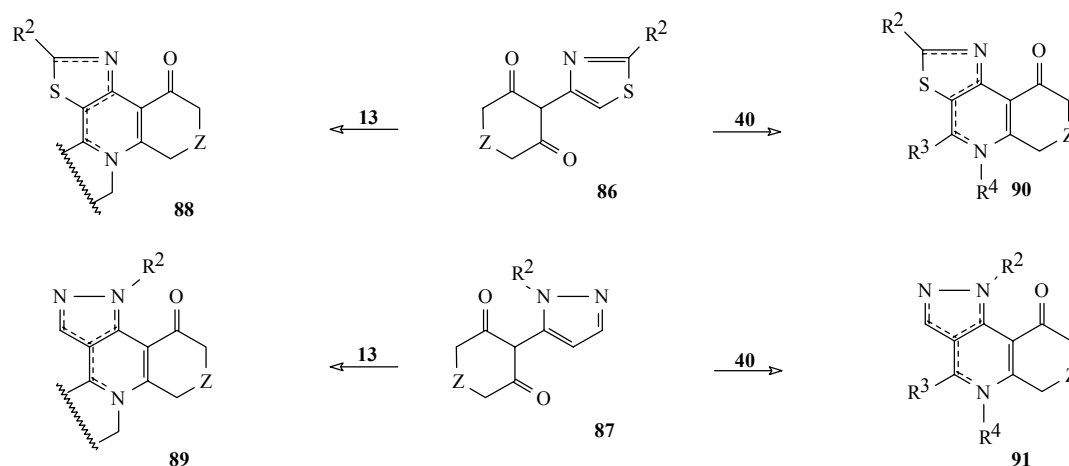


R, R¹ = H, OMe; R² = H, Me; R³ = Me, (CH₂)₄; Ar = Ph, C₆H₄-4-Me; Z = CH₂, CMe₂.

В то же время с производными β,β'-трикетонных (80-82) ожидаемых продуктов конденсации (83-85) получить не удалось. Эти результаты демонстрируют роль строения ацильных фрагментов β,β'-трикарбонильных соединений в осуществлении реакций аннелирования.

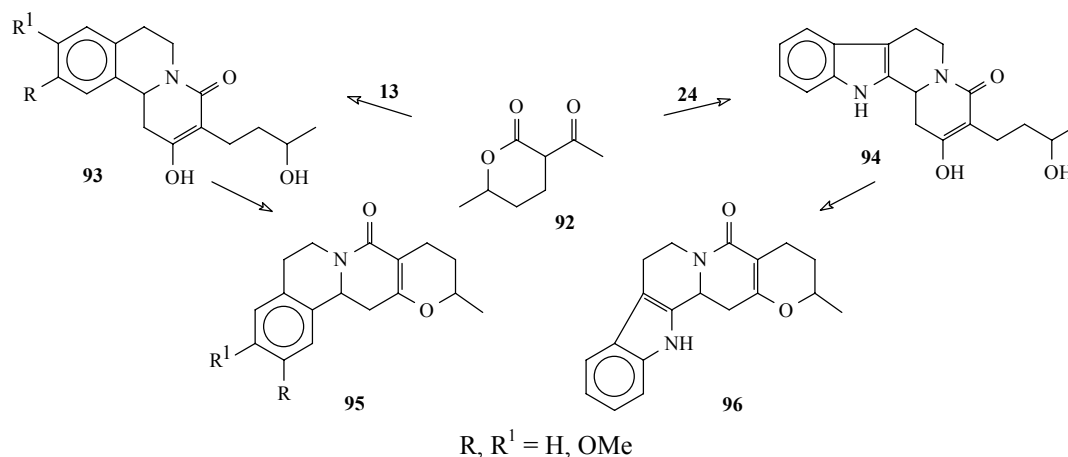
Как следует из представленного материала, синтезу и изучению свойств гетеростероидов уделяется повышенное внимание. Это обусловлено тем обстоятельством, что эти соединения проявляют весьма ценные иммуномодулирующие свойства [5, 40, 57-60] и по фармакологическим показателям перспективны для использования в медицине, ветеринарии, биотехнологии.

В ходе исследований взаимодействий шиффовых оснований с 1,3-дикарбонильными соединениями была открыта новая реакция, которая формально может быть описана как [2+4]-циклоконденсация 2-гетарилзамещенных циклогексан-1,3-дионов (86, 87) с шиффовыми основаниями (13, 40) [61-65].



$R, R^1 = H, OMe; R^2 = H, Me, Ph, NH_2; R^3, R^4 = Ph, C_6H_4-4-Me, C_6H_4-4-OMe, C_6H_4-4-COOMe.$

Эта реакция представляет одностадийный метод построения пиридинового цикла конденсацией циклических (3,4-дигидроизохинолины, 13) и нециклических (бензальанилины, 40) шиффовых оснований с 2-гетарилдикетонами (86) и (87) и открывает принципиально новые возможности в синтезе конденсированных азотсодержащих гетероциклов. К настоящему времени в условиях этой реакции получены изохино[2,1-а][1,3]тиазоло[5,4-с]хинолоны (88) [63], изохино[2,1-а]пиразоло[4,3-с]хинолоны (89) [64], [1,3]тиазоло[5,4-с]хинолоны (90) [61-63], пиразоло[4,3-с]хинолон (91) и их ониевых производные [61-65].

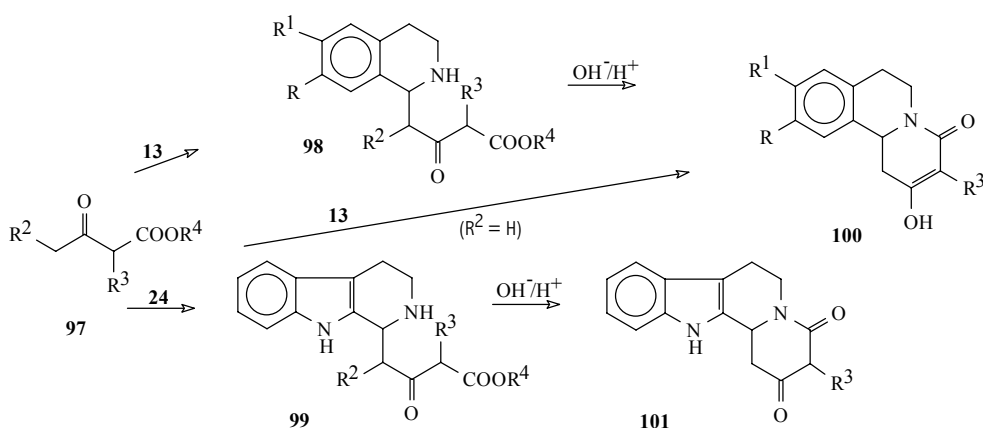


$R, R^1 = H, OMe$

С целью разработки подходов к синтезу изохинолиновых и индольных алкалоидов было изучено взаимодействие 3,4-дигидроизохинолинов (13) и 3,4-дигидро- β -карболина (24) с ацетил- δ -лактоном (92) [66-68]. В результате конденсаций указанных азометинов с лактоном (92) образуются бензо[а]хинолизины (93) и индоло[2,3-а]хинолизин (94). Эти продукты (93, 94) при нагревании в присутствии *p*-толуолсульфокислоты превращаются в пиранолактамы (95) и (96), соответственно [67-70].

Эта реакция представляет новый метод аннелирования циклических шиффовых оснований β -кетоефирами [69, 71]. Продемонстрированная возможность использования в этой реакции алифатических β -кетоефиров [69-71] показала ее общий характер и позволила установить некоторые детали ее механизма. При взаимодействии ацетондикарбонового эфира (97, $R^2=COOR^4$, $R^3=H$) с имидами (13) и (24) первоначально образуются аддукты C,C-присоединения (98) и (99), которые последовательной обработкой основанием и кислотой декарбоксилируются и циклизуются в бензо[а]- и индоло[2,3-а]-хинолизины (100) и (101) [69-70]. Впоследствии этот метод был использован в синтезе α_2 -адреноцепторного антагониста RS-15385 [72]. При взаимодействии ацетоуксусных эфиров (97, $R^2=H$) с азометинами (13) образуются производные (100) [68].

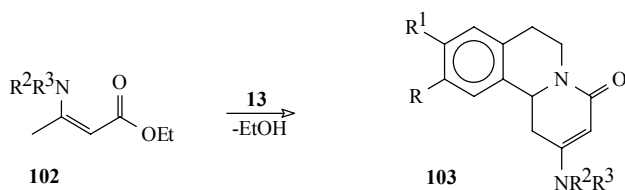
Схема 18



$R, R^1 = H, OMe; R^2 = H, COOR^4; R^3 = H, Me, i-Bu, Bz, COOR^4; R^4 = Me, Et.$

Практически ценный и теоретически интересный результат был получен в результате исследований взаимодействий β -аминокротонов (102) с азометинами (13) [73-74]. В результате указанных взаимодействий образуются енаминолактамы (103), представляющие интерес в поиске новых физиологически активных веществ и в качестве субстратов синтеза алкалоидов и родственных гетероциклических соединений.

Схема 19



$R, R^1 = H, OMe; R^2, R^3 = H, Et, Pr, i-Pr, i-Bu, Ph, (CH_2)_5, (CH_2)_2O(CH_2)_2.$

Наряду с рассмотренными методами аннелирования циклических шиффовых оснований производными карбонильных, β -ди-, β,β' -трикарбонильных соединений в литературе также описаны методы, основанные на использовании других 1,4-бифункциональных реагентов, [3+3]- и мультикомпонентных циклоконденсациях. Все эти методы по существу решают задачу

формирования пиридинового цикла как ключевого фрагмента конденсированных азотсодержащих гетероциклов. Очевидно, что такое разнообразие методов, разработанных для формирования пиридинового цикла, обусловлено структурно-функциональным многообразием указанных соединений.

Подводя итоги, следует отметить, что, несмотря на значительные достижения в синтезе конденсированных азотсодержащих гетероциклов аннелированием циклических шиффовых оснований производными карбонильных, β -ди-, β,β' -трикарбонильных соединений, многие вопросы использования таких реакций в целенаправленном синтезе практически важных соединений пока еще не решены. Учитывая это и принимая во внимание таутомерную природу азометинов и поликетидов и возможность управления их реакционной способностью, имеются веские основания для продолжения исследований в этой области гетероциклического синтеза.

1. du Feu E.C., McQuillin F.J., Robinson R. // *J. Chem. Soc.* 1937. (1). 53-60.
2. *Enamines: synthesis, structure and reactions*. Ed. By A.G.Cook. N.Y.-London, Marcel Dekker, 1969. 515.
3. Генри Т.А. *Химия растительных алкалоидов*. – М.: ГНТИХЛ, 1956. – 904 с.
4. Лахвич Ф.А., Лис Л.Г., Ахрем А.А. // *Успехи химии*. 1984. **54**(6). 1014-1044.
5. Ахрем А.А., Кузьмицкий Б.Б., Лахвич Ф.А., Хрипач В.А., Журавков Ю.Л. *Химия и биология иммунорегуляторов*. Рига: Зинатне, 1985. 265-278.
6. Evstigneeva R.P., Preobrazhenskii N.A. // *Tetrahedron*. 1958. **5**(1). 223-240.
7. Battersby A.R., Openshaw H.T., Wood H.C.S. // *J. Chem. Soc.* 1953. (8). 2463-2470.
8. Glover E.E., Jones G. // *J. Chem. Soc.* 1958. (9). 3021-3028.
9. Zenichi H., Yasuhiko Y., Miyagi H., Yasamitsu T., Seiichi S., Hiroshi Y. // *Chem. Pharm. Bull.* 1965. **13**(1). 22-26.
10. Rubiralta M., Diez A., Balet A., Bosch J. // *Tetrahedron*. 1987. **43**(13). 3021-3030.
11. Mallory F.B., Mallory C.W. *Organic Reactions*. John Wiley & Sons, Inc.: N.Y., 1984. **3**. 1-456.
12. Sliwa W // *XГС*. 1997. (1). 23-40.
13. Ihara M., Kirihara T., Kawaguchi A., Tsuruta M., Fukumoto K., Kametani T. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1987. (8). 1719-1726.
14. Brossi A., Chopard-dit-Jean L.H., Wursch J., Schnider O. // *Helv. Chim. Acta*. 1960. **43**(2). 583-593.
15. Beke D., Szantay Cs. // *Chem. Ber.* 1962. **95**(9). 2132-2136.
16. Openshaw H.T., Whittaker N. // *J. Chem. Soc.* 1963. (3). 1449-1460.
17. Hidehiko Kaneko, Kiyoshi Nakamura, Yasutaka Nagai // *Yakugaku Zasshi* 1964. **80**(10). 988-992.
18. Ахрем А.А., Лахвич Ф.А., Пырко А.Н., Лис Л.Г. // *ЖОрХ*. 1984. **20**(12). 2565-2570.
19. Vedres A., Kolonits P., Szantay Cs. // *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 1982 **109**(2). 111-127.
20. Пшеничный В.Н. Голубь Н.И., Литвиновская Р.П., Ахрем А.А. // *Изв АН БССР, Сер. хим.* 1984. (4). 96-101.
21. Moiseenkov A.M., Rozhkov E.N., Strakov A.Ya. // *J. Pract. Chem.* 1980. **322**(4). 554-558.
22. Szantay Cs., Novak L., Buzas A. // *Tetrahdron* 1968. **24**(13). 4713-4723.
23. Oussaud B., Aurell M.J., Garrigues B., Soufiaoui M. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 1993. **85**(1-4). 17-21.
24. Clark R.D., Repke D.B., Berger J., Nelson J.T., Kilpatrick A.T., Brown Ch.M., MacKinnon A.C., Clague R.U., Spedding M. // *J. Med. Chem.* 1991. **34**(2). 705-717.
25. Caron J.M., Clark R.D., Kluge A.F., Lee Chi-Ho, Strosberg A.M. // *J. Med. Chem.* 1983. **26**(10). 1426-1433.
26. Bohlmann F., Habeck D., Poetsch E., Schumann D. // *Chem. Ber.* 1966. **100**(8). 2742-2756.
27. Vacca J.P. // *Tetr. Letters*. 1985. **26**(10). 1277-1280.
28. Chapman D.D. // *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1975. (12). 489.
29. von Strandtmann M., Cohen M.P., Shavel J., Jr. // *J. Org. Chem.* 1966. **31**(30). 797-803.
30. Ахрем А.А., Моисеенков А.М., Криворучко В.А., Лахвич Ф.А., Поселенов А.И. // *Изв АН СССР. Сер. хим.* 1972. (9). 2078-2083.
31. Ахрем А.А., Моисеенков А.М., Криворучко В.А. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1973. (6). 1302-1307.
32. Ахрем А.А., Лахвич Ф.А., Лис Л.Г., Пшеничный В.Н. // *ЖОрХ*. 1979. 15(7). 1396-1402.

33. Budnikova M.V., Rubinov D.B., Lis L.G., Mikhal'chuk A.L. // *Mendeleev Commun.* 1999. (5). 208-209.
34. Пшеничный В.Н., Лахвич О.Ф., Хрипач В.А. // *Весці АН БССР. Сер. хім. навук.* 1991. (5). 70-74.
35. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Краснов К.А., Слесарев В.И., Ахрем А.А. // *ЖОрХ.* 1993. **29**(6). 1236-1237.
36. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Пересада В.И., Лихошерстов А.М., Ахрем А.А. // *ЖОХ.* 1993. **63**(3). 701-702.
37. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Ахрем А.А. // *ЖОХ.* 1994. **64**(9). 1544-1549.
38. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Ахрем А.А. // *ХТС.* 1993. (1). 86-93.
39. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Ахрем А.А. // *ХТС.* 1993. (9). 1239-1245.
40. Конопля Н.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Кузьмицкий Б.Б. // *Весці АН Беларусі. Сер. хім. навук.* 1994. (3). 91-96.
41. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Зенюк А.А., Шкляев Ю.В., Шкляев В.С., Ахрем А.А. // *ЖОХ.* 1993. **63**(8). 1891-1898.
42. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Шкляев Ю.В., Шкляев В.С., Ахрем А.А. // *ХТС.* 1998. (5). 681-690.
43. Gulyakevich O.V., Rubinova I.L., Rubinov D.B., Govorova A.A., Lyakhov A.S., Mikhal'chuk A.L. // *Mendeleev Commun.* 1999. (3). 119-121.
44. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Веренич А.И., Рубинов Д.Б., Зенюк А.А., Ахрем А.А. *Енамины в органическом синтезе.* Екатеринбург: УрО РАН, 1996. 111-132.
45. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Зенюк А.А., Корчик А.В., Лис Л.Г., Хрипач В.А., Ухова Л.И., Ахрем А.А. // *Докл. АН СССР* 1991 **317**(6). 1397-1401.
46. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Рубинов Д.Б., Ахрем А.А. // *ХТС.* 1993. (3). 374-382.
47. Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Рубинов Д.Б., Ахрем А.А. // *ЖОХ.* 1994. **64**(6). 1041-1047.
48. Гулякевич О.В., Зайцев В.Г., Михальчук А.Л. // *ХТС.* 2000. (8). 1092-1099.
49. Гулякевич О.В., Зайцев В.Г., Михальчук А.Л. // *ЖОХ.* 2000. **70**(9). 1581-1582.
50. Гулякевич О.В., Говорова А.А., Зайцев В.Г., Ляхов А.С., Михальчук А.Л. // *I Всеросс. конф. по хим. гетероцикл. соедин.* Суздаль 19-23.09.2000. 159.
51. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Ахрем А.А. // *ХТС.* 1993. (10). 1368-1373.
52. Ахрем А.А., Моисеенков А.М., Поселенов А.И., Криворучко В.А. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1973. (8). 1853-1858.
53. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Хрипач В.А. // *ЖОрХ.* 1991. **27**(1). 213-214.
54. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Ахрем А.А. // *ХТС.* 1995. (2). 266-267.
55. Gulyakevich O.V., Rubinova I.L., Rubinov D.B., Mikhal'chuk A.L. // *Mendeleev Commun.* 1998. (5). 183-184.
56. Гулякевич О.В., Рубинова И.Л., Рубинов Д.Б., Михальчук А.Л. // *ЖОХ.* 1999. **69**(9). 1561-1570.
57. Ахрем А.А., Лахвич Ф.А., Лис Л.Г., Кузьмицкий Б.Б. // *Весці АН БССР. Сер. хім. навук.* 1982. (6). 81-90.
58. Кузьмицкий Б.Б., Дадьков И.Г., Журавков Ю.Л., Конопля Н.А., Шафранская Г.А., Гулякевич О.В., Пшеничный В.Н., Хрипач В.А. // *Весці АН БССР. Сер. біял. навук.* 1987. (1). 79-84.
59. Кузьмицкий Б.Б., Дадьков И.Г., Журавков Ю.Л., Конопля Н.А., Любин Г.С., Машкович А.Е., Насек В.М., Гулякевич О.В., Пшеничный В.Н., Хрипач В.А. // *Весці АН БССР. Сер. хім. навук.* 1989. (1). 64-68.
60. Любин Г.С., Дадьков И.Г., Гулякевич О.В., Кузьмицкий Б.Б. // *Весці АН БССР. Сер. хім. навук.* 1990. (2). 93-97.
61. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л. // *Докл. РАН.* 1995. 345(6). 776-777.
62. Gulyakevich O.V., Mikhal'chuk A.L. // *Mendeleev Commun.* 1997. (2). 72-74.
63. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л. // *ЖОрХ.* 1995. **31**(2). 302-303.
64. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л. // *ЖОХ.* 1995. 65(1). 166-167.
65. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л. // *Изв. РАН. Сер. хим.* 1995. (10). 2059-2061.
66. Ахрем А.А., Моисеенков А.М., Криворучко В.А., Чернов Ю.Г., Малишевский В.С. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1972. (10). 2376.
67. Ахрем А.А., Моисеенков А.М., Криворучко В.А., Малишевский В.С., Чернов Ю.Г. // *Докл. АН СССР.* 1973. **209**(3). 605-606.

68. Ахрем А.А., Моисеенков А.М., Малишевский В.С., Чернов Ю.Г. // *Изв АН СССР. Сер. хим.* 1973. (6). 1308-1311.
69. Ахрем А.А., Чернов Ю.Г. // *Докл. АН СССР.* 1988. **299**(1). 128-129.
70. Ахрем А.А., Моисеенков А.М., Малишевский В.С. // *Докл. АН СССР.* 1973. **208**(5). 1089-1090.
71. Ахрем А.А., Чернов Ю.Г. // *Докл. АН СССР.* 1983. **271**(4). 869-870.
72. Rohloff J.C., Dyson N.H., Gardner J.O., Alfredson Th.V., Sparacino M.L., Robinson J. III // *J. Org. Chem.* 1993. **58**(7). 1935-1938.
73. Ахрем А.А., Чернов Ю.Г. // *Докл. АН СССР.* 1980. **255**(4). 865-866.
74. Akhrem A.A., Chernov Yu.G. // *Synthesis.* 1980 (12). 996.

Трихлорметиларены в синтезе 1,3,4-оксадиазолов

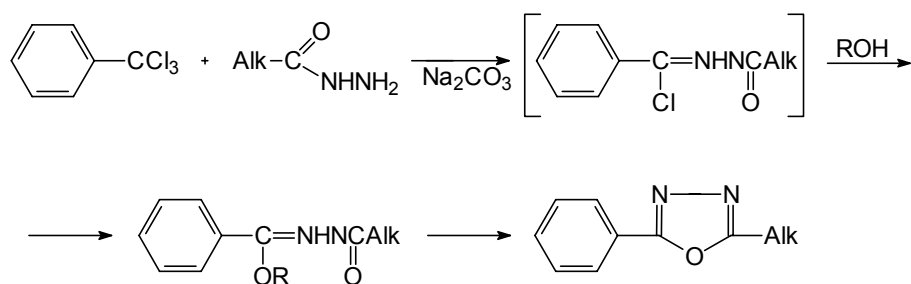
Беленький Л.И., Поддубный И.С., Луйксаар С.И., Краюшкин М.М.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
117913, Москва, Ленинский просп., 47

Ранее нами была обнаружена реакция восстановительной конденсации трихлорметиларенов (ТХМА) с гидроксиламином или гидразинами в присутствии Ру, приводящая к производным ароматических альдегидов - оксимам, азидам и гидразонам [1]. В качестве побочных продуктов идентифицированы диарилзамещенные 1,2,4-оксадиазолы (в случае гидроксиламина) и 1,3,4-оксадиазолы (в случае гидразина). Поскольку в условиях реакции наблюдалась дегидратация оксимов с образованием нитрилов, а последние, как известно, легко дают с гидроксиламином амидоксимы, был разработан препаративный синтез 3,5-диарил-1,2,4-оксадиазолов из ТХМА и амидоксимов с выходами до 70% [2]. В настоящей работе суммированы наши данные по синтезу производных 1,3,4-оксадиазола на основе ТХМА.

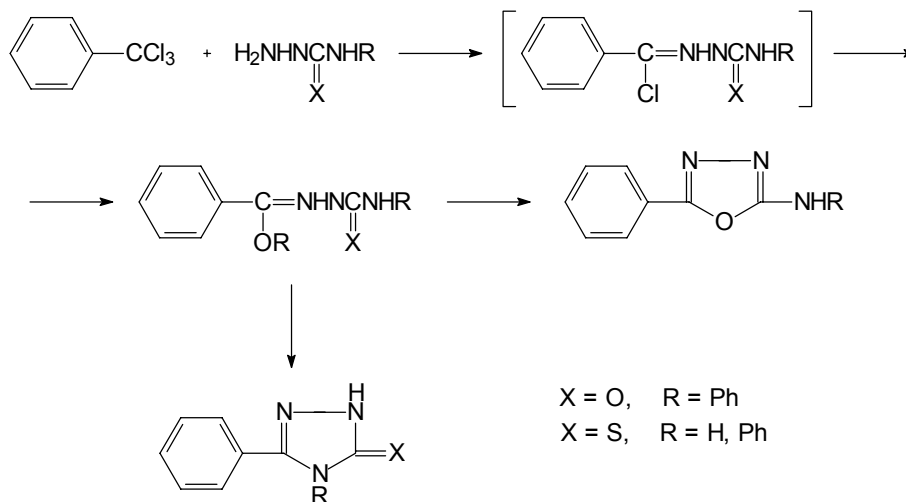
Синтез 1,3,4-оксадиазолов из трихлорметиларенов и гидразидов карбоновых кислот

Соотношение 2-х конкурирующих процессов - восстановительной конденсации и гетероциклизации - существенно зависит от строения ТХМА и определяется, вероятно, относительной легкостью его восстановления. Так, если при реакции бензотрихлорида с производными гидразина в Ру выходы оксадиазолов были выше, чем продуктов восстановительной конденсации, то уже для 2,4-диметилбензотрихлорида соотношение этих продуктов было близко к 1:1, а в случае 2,4,6-триметилбензотрихлорида гетероциклизация вообще не наблюдалась [1, 3]. Как было нами показано [4], проведение реакции в смесях Ру с этанолом или метанолом позволяет существенно увеличить (до 80%) выходы продуктов гетероциклизации - 1,3,4-оксадиазолов. Однако даже в этих, оптимальных для гетероциклизации условиях, при реакции 2,4,6-триметилбензотрихлорида с гидразидами карбоновых кислот получить целевые 1,3,4-оксадиазолы не удалось: образовывались лишь продукты восстановительной конденсации - ароилгидразоны 2,4,6-триметилбензальдегида и эфиры 2,4,6-триметилбензойной кислоты, причем выход последних в ряде случаев достигал 85%.

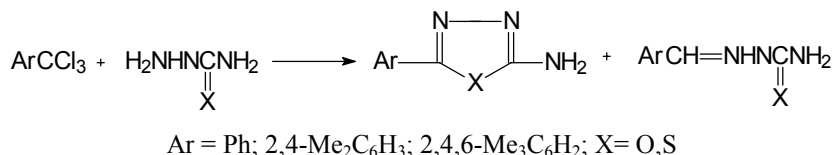


Чтобы понять причины особенностей в поведении различных ТХМА, необходимо рассмотреть механизмы гетероциклизации и восстановительной конденсации. Превращение бензотрихлорида в 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолы под действием гидразидов ароматических кислот известно. Реакция проводится в спирте в присутствии безводного Na_2CO_3 для связывания выделяющегося HCl [5]. При взаимодействии с гидразидами алифатических кислот могут быть выделены с выходами 30-50% промежуточно образующиеся (через гидразиноилхлориды) эфиры N-ацилбензгидразоновой кислоты, которые и рассматриваются как непосредственные предшественники 1,3,4-оксадиазолов [5,6]. При проведении реакции бензотрихлорида с ацетгидразидом в этанольно-пиридиновом растворе наряду с 2-метил-5-фенил-1,3,4-оксадиазолом было выделено небольшое количество этилового эфира N-ацетилбензгидразоновой кислоты [4], что согласуется с приведенной схемой образования 1,3,4-оксадиазолов из ТХМА и гидразидов.

Реакция бензотрихлорида с производными семикарбазида или тиосемикарбазида в кипящем этаноле в присутствии Na_2CO_3 приводит к 1,3,4-оксадиазолам, 1,3,4-тиадиазолам и/или к производным 1,2,4-триазола [7]. И здесь в качестве ключевых интермедиатов рассматриваются эфиры карбамоил- и тиокарбамоилгидразоновых кислот.

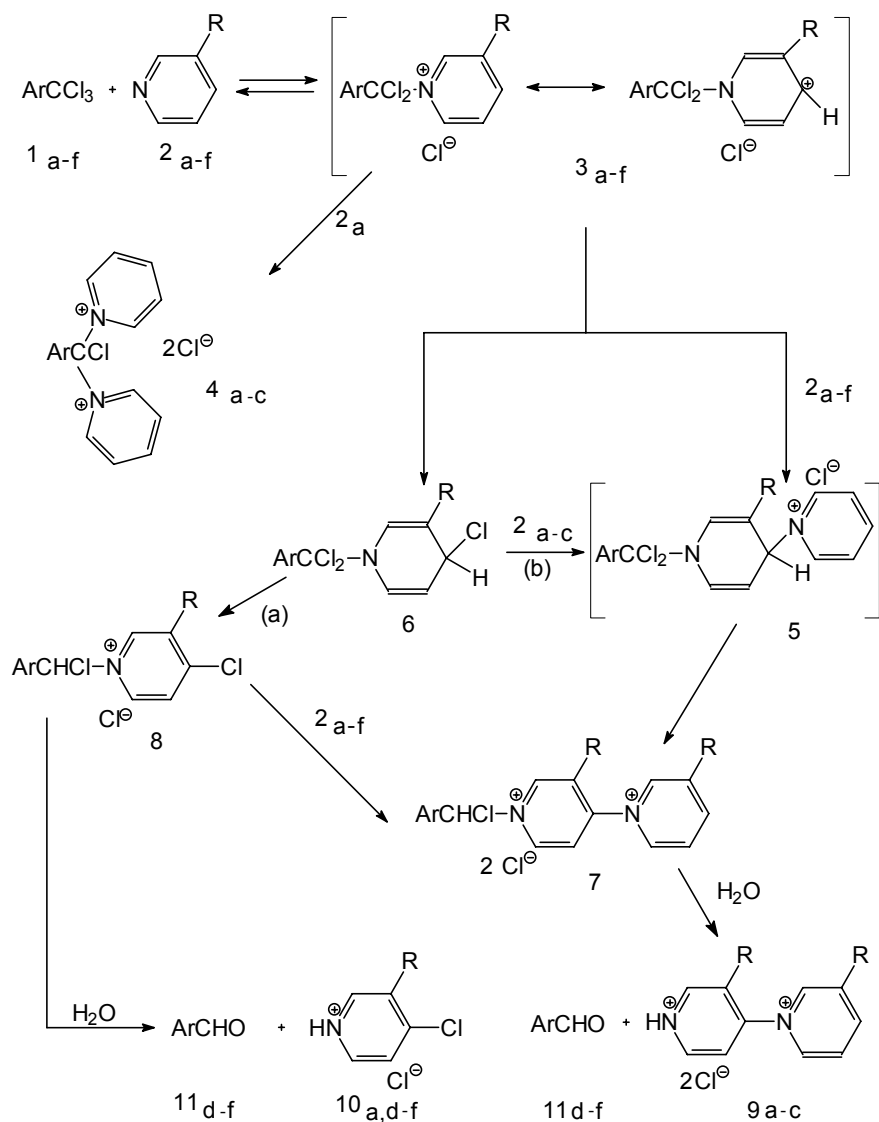


Нам не удалось воспроизвести эти результаты [7], однако нами было установлено [3], что взаимодействие трихлорметиларенов с семикарбазидом или тиосемикарбазидом в Ру или в спиртово-пиридиновых смесях приводит к образованию двух типов соединений: продуктов гетероциклизации (аминозамещенных 1,3,4-окса(тия)диазолов) и продуктов восстановительной конденсации ((тио)семикарбазонов соответствующих бензальдегидов). Соотношение этих соединений определяется природой исходного трихлорметиларена и растворителя. Лучшие результаты получаются при использовании смесей CH_3OH с Ру, однако в случае 2,4,6-триметилбензотрихлорида удалось выделить лишь семикарбазон и тиосемикарбазон 2,4,6-триметилбензальдегида - продукты восстановительной конденсации.



Исследование двух альтернативных механизмов восстановительной конденсации [8-10] позволило найти условия гетероциклизации и таких стерически затрудненных трихлорметиларенов. На примерах превращений ряда ТХМА, главным образом, 2,4,6-триметилбензотрихлорида и других 2,6-диметилзамещенных ТХМА, было показано, что Ру и его 3-замещенные не только связывают выделяющийся в процессе реакции HCl , но могут играть роль восстановителя. Предложенная схема процесса [8, 9] изображена ниже и включает образование из ТХМА 1 и пиридинов 2 нестабильных хлоридов *N*-(α,α -дихлорарилметил)пиридиния 3, которые подвергаются дальнейшим превращениям: при взаимодействии со 2-й молекулой Ру они превращаются в случае ТХМА с хотя бы одним свободным α -положением 1a-c в относительно стабильные биспиридиновые соли 4 а-с, а в случае 2,6-диметилзамещенных хлоридов - в 4-пиридилиозамещенные 1,4-дигидропиридины 5 и 4-хлор-1,4-дигидропиридины 6. Соединения 5 и 6 претерпевают далее ароматизацию с переносом водорода из положения 4 дигидропиридинового цикла на бензильную дихлорметиленовую группу и образованием дихлоридов *N*-(α -хлорарилметил)-4-(пиридилино)пиридиния 7 или хлоридов *N*-(α -хлорарилметил)-4-хлорпиридиния 8, дающих при гидролизе пиридилпиридиновые (9) или 4-хлорпиридиновые соли (10) и ароматические альдегиды (11).

Отметим, что все изображенные на схеме соединения, кроме солей 5, были выделены как таковые или в виде производных, либо обнаружены инструментальными методами. В частности, монопиридиновая соль 3, Ar = Ph была зафиксирована в виде гексахлорантимоната, а промежуточное образование подобной соли в случае мезитотрихлорида 1d подтверждается выделением достаточно стабильной соли с 4-пиколином, которая неспособна к дальнейшему превращению в соли типа 7 и 8 [9]. Существенно подчеркнуть, что превращение по этой схеме *o,o'*-дизамещенных бензотрихлоридов типа 1d в пиридилпиридиновые и хлорпиридиновые соли 7 и 8, в которых уже произошло восстановление с заменой одного из атомов C1 исходной трихлорметильной группы на атом H (синтетический эквивалент карбоновой кислоты превратился в эквивалент альдегида), идет без участия гидразинов или гидроксилamina, причем источником водорода служит Ру. Образование же продуктов восстановительной конденсации - азинов и гидразонов, альдоксимов и возникающих при их дегидратации нитрилов - можно рассматривать как результат взаимодействия солей 7, 8 или альдегидов 11 с присутствующими в реакционной среде гидразинами или гидроксилaminом.



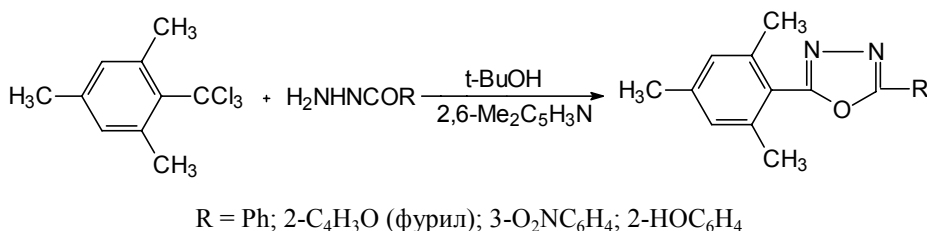
1, 11: Ar = Ph (a), 2,4-Me₂C₆H₃ (b), 2,4,5-Me₃C₆H₂ (c), 2,4,6-Me₃C₆H₂ (d),
2,3,4,6-Me₄C₆H (e), 2,3,5,6-Me₄C₆H (f);
4: Ar = Ph (a), 2,4-Me₂C₆H₃ (b), 2,4,5-Me₃C₆H₂ (c);
2, 9, 10: R = H (a), Me (b), OH (c), CONH₂ (d), COOEt (e), Br (f).

Естественно было полагать, что образующиеся в процессе восстановительной конденсации соли типов 3, 4, 7, 8 могут реагировать и с другими нуклеофилами, отличными от гидразинов и гидроксилamina. Нами показано, что взаимодействие солей *N*-(4-пиридил)пиридиния 7 и 4-хлорпиридиния 8, образующихся из мезитотрихлорида и Ру, с такими *N*-нуклеофилами, как пиперидин и морфолин, а также с *C*-нуклеофилами (*N,N*-диметиланилин, индол) протекает по схеме реакции гетарилирования и приводит к соответствующим 4-замещенным Ру. В то же время соли *N*-(α,α -дихлорбензил)пиридиния 3 и *N,N'*-(α -хлорбензилиден)бис-пиридиния 4, образующиеся из бензотрихлорида, в реакции гетарилирования не вступают [11]. Эти результаты поставили под сомнение общность приведенной выше схемы [8, 9] восстановительной конденсации ТХМА с гидразинами и гидроксилaminом в присутствии Ру.

Поскольку за образование продуктов гетарилирования ответственны пиридилпиридиниевые соли 7 и особенно хлорпиридиниевые соли 8, которые удалось выделить или обнаружить лишь для трихлоридов 1d-f с двумя метильными группами в *o*- и *o'*-положениях (монопиридиниевые соли 3a-c и бис-пиридиниевые соли 4a-c, по-видимому, не превращаются в соли типа 7 и 8), были рассмотрены [10] другие схемы восстановительной конденсации ТХМА с гидразинами. Было показано, что существует 2-й канал этой реакции, не требующий участия солей типа 7 или 8, а соли типов 3 и 4 вообще не дают продуктов восстановительной конденсации. Роль восстановителей и одновременно реагентов для синтеза азотистых производных ароматических альдегидов играют гидразины, интермедиатами являющиеся образующиеся из ТХМА и гидразина α,α -дихлорбензилгидразины и гидразиноилхлориды.

Таким образом, для получения 1,3,4-оксадиазолов из *o,o'*-дизамещенных ТХМА необходимо блокировать образование, с одной стороны, солей *N*-(α -хлорарилметил)-4-(пиридинию)пиридиния (7) и *N*-(α -хлорарилметил)-4-хлорпиридиния (8), которые фактически являются первичными продуктами восстановительной конденсации в рассматриваемых условиях и превращаются при взаимодействии с производными гидразина в соответствующие *N*-замещенные гидразоны ароматических альдегидов, а с другой - исключить возможность алкоголиза ТХМА, который из-за эффекта нескольких метильных групп происходит очень легко, причем нуклеофильное замещение атомов хлора группы CCl_3 , по-видимому, протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ [12].

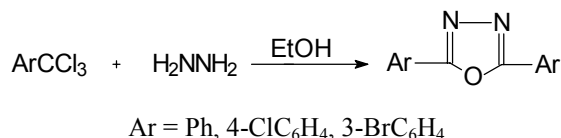
Чтобы предотвратить восстановительную конденсацию, мы отказались от использования Ру в качестве акцептора HCl , поскольку Ру участвует в самом акте восстановления. С учетом приведенных выше данных, для фиксации HCl нами был использован 2,6-лутидин, который из-за стерических препятствий не способен образовывать с мезитотрихлоридом пиридиниевую соль. Алкоголиз удалось подавить благодаря замене первичных спиртов *трет*-бутанолом. В итоге из 2,4,6-триметилбензотрихлорида и гидразидов с выходами 50-80% были получены арил(гетарил)-2-(2,4,6-триметилфенил)-1,3,4-оксадиазолы [13].



Синтезы симметричных 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов взаимодействием трихлорметиларенов с гидразингидратом

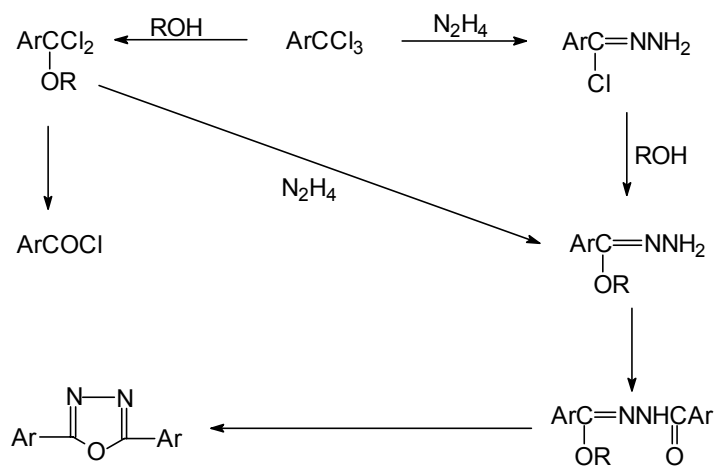
Как показано выше, для получения 1,3,4-оксадиазолов взаимодействием бензотрихлорида и его замещенных с ацилгидразинами оптимальным является проведение реакции в смеси Ру с метанолом или этанолом. Вместе с тем при проведении реакции ТХМА с эквивалентным количеством гидразингидрата в смеси Ру-метанол симметрично замещенные 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолы были получены с низкими выходами (~20%), причем наряду с ними были выделены метиловые эфиры и гидразиды соответствующих ароматических кислот [3]. Нами обнаружено, что выход симметричного 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазола приближается к количественному, если

исключить Ru и проводить реакцию при кипячении (40 мин) в этаноле с использованием избытка гидразина в качестве акцептора HCl [14, 15]. Этот результат может показаться неожиданным, поскольку имеются данные [16] о получении из бензотрихлорида и гидразингидрата в близких условиях (кипячение в метаноле, 5 ч) 4-амино-3,5-дифенилтриазола. Не располагая оригиналом работы [16], мы не пытались ее воспроизвести. Возможно, что решающую роль играет продолжительность процесса. В любом случае полученный нами результат вполне согласуется с данными [17] о том, что рециклизация с образованием 4-амино-3,5-дифенилтриазола не происходит при нагревании 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазола с гидразином в течение 1 ч.



Аналогично бензотрихлориду реагируют с гидразином 4-хлорбензотрихлорид и 3-бромбензотрихлорид, при этом выходы оксадиазолов составили 81 и 68% соответственно. В случае 2-хлорбензотрихлорида был выделен только продукт алкоголиза - этиловый эфир 2-хлорбензойной кислоты (выход 78%). В тех же условиях мезитотрихлорид, который в спиртово-пиридиновых смесях дает только продукты восстановительной конденсации, также не удалось подвергнуть гетероциклизации, так как он полностью превращается в этиловый эфир 2,4,6-триметилбензойной кислоты.

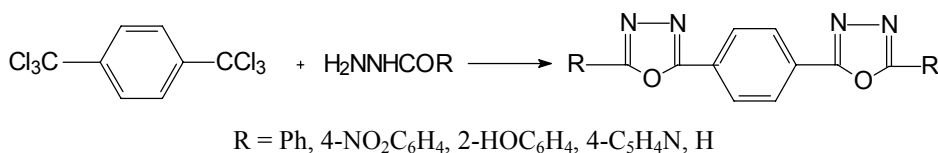
При попытке получения дифенил-1,3,4-оксадиазола из бензотрихлорида и бензоилгидразина, используя избыток последнего как акцептор HCl, выход целевого продукта составил лишь ~15%. Возможно, что бензотрихлорид взаимодействует с бензоилгидразином медленнее, чем с гидразингидратом, так что алкоголиз бензотрихлорида преобладает над процессом образования гетероцикла. Взаимодействие трихлорметиларенов с O-нуклеофилами, в частности, гидролиз и алкоголиз, протекают, вероятно, по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$, при этом скорость реакции не зависит от добавок щелочи или кислоты, и лимитирующей стадией является отщепление аниона Cl^- с образованием катиона ArC^+Cl_2 , а дальнейшие превращения протекают быстрее [17-19]. Можно предположить, что алкоголиз бензотрихлорида приводит к α -алкоксибензилидендихлориду, который далее превращается в ароилхлорид, отщепляя RCl (ср. [20]), либо образует с присутствующим гидразином эфир гидразинокислоты. Возможно, что (как и предполагалось ранее, см. [3]), ТХМА сначала реагирует с гидразином, а образовавшийся гидразиноилхлорид затем превращается в эфир. Последний при взаимодействии с трихлорметилареном, ароилхлоридом или α -алкоксибензилидендихлоридом дает эфир N-ацилгидразинокислоты, который далее легко превращается в 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазол. Отметим, что эфиры N-ацилгидразинокислот были выделены (выходы 30-50%) в реакциях бензотрихлорида с ацилгидразинами [5], а также с N-фенилсемикарбазидом [7], причем при нагревании эти эфиры практически количественно превращались в продукты гетероциклизации - 1,3,4-оксадиазолы.



Можно предположить, что стерически затрудненные 2-хлорбензотрихлорид и мезитотрихлорид реагируют преимущественно не с молекулами спирта или гидразина, а с молекулами воды, давая ароилхлориды, которые далее превращаются при взаимодействии со спиртом в сложные эфиры, не вступающие, как мы показали, в использованных условиях в реакцию с гидразином.

Новые синтезы 1,4-бис(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолов и 2,5-бис(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуранов

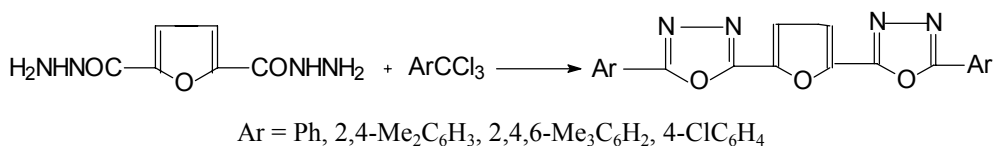
Методика получения 1,3,4-оксадиазолов реакцией трихлорметиларенов с гидрамидами кислот была распространена нами на 1,4-бис(трихлорметил)бензол. Его реакции с ацилгидразидами в смеси Ру со спиртом позволили получить ряд ранее описанных 1,4-бис(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолов с выходами 35-50%.



Синтез указанных соединений на основе реакции бис(трихлорметил)аренов с гидрамидами кислот до нашей работы [15] не был описан, хотя многие подобные системы, особенно с $\text{R} = \text{Ar}$, обладающие люминесцентной активностью, хорошо известны. Ранее для их получения использовали циклизацию соответствующих 1,4-бис(ароилгидразино)бензолов [21-23], ароилирование 1,4-фениленбистетразола [24-26], сопровождающееся отщеплением азота, окисление бисароилгидразонов терефталевого альдегида [27], а также (для получения первого члена ряда, $\text{R} = \text{H}$) термолит терефталойлбисгидразона 3-фенил-1,2,4-триазол-1-карбальдегида [28]. Хотя выходы продуктов по предложенному нами методу невысоки (как и в случае диариллоксадиазолов, это обусловлено конкурирующим алкоголизмом), его преимуществами являются доступность исходных соединений и простота методики.

Одним из наиболее эффективных органических люминофоров, широко применяемых в сцинтилляционной технике, является 1,4-бис(5-фенил-1,3,4-оксадиазолил-2)бензол (PDPDP), что обусловило разработку многочисленных путей получения и PDPDP, и его замещенных [21-28]. При этом данные о синтезе гетероаналогов PDPDP немногочисленны [29, 30] и касаются только 2,5-бис(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиофенов. Сведения о гетероаналогах PDPDP, содержащих центральный фурановый фрагмент, в литературе отсутствуют.

Нами предложен удобный метод [31] синтеза 2,5-бис(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуранов на основе дигидразида 2,5-фурандикарбоновой кислоты и трихлорметиларенов, позволяющий получать целевые продукты с выходом 47-75%.



Реакции проводили при кипячении компонентов в смеси метанол-Ру (в случае 2,4,6-триметилбензотрихлорида - в смеси *трет*-бутанол-2,6-лутидин). Для впервые синтезированных 2,5-бис(5-арил-1,3,4-оксадиазолил-2)фуранов были получены спектры флуоресценции (в 1,4-диоксане) и показано, что значения стоксова сдвига составляют 80-100 нм, а по величинам относительных квантовых выходов по оптической плотности при 330 нм эти системы близки к эталону - PDPDP. Строение синтезированных производных 1,3,4-оксадиазола подтверждено с помощью различных инструментальных методов. Подробно изучены и интерпретированы спектры ЯМР ^1H и ^{13}C нескольких десятков 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов, имеющих в качестве заместителей алифатические, ароматические и гетероароматические остатки. На основе спектров

ЯМР ^{13}C проведена оценка электронного эффекта 1,3,4-оксадиазолильной группы как заместителя в бензольном кольце [32]. Изучены масс-спектры и выявлены основные пути фрагментации диарил-1,3,4-оксадиазолов под электронным ударом, что имело, в частности, существенное значение для изучения 1,4-бис(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолов и 2,5-бис(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-фуранов, спектры ЯМР которых из-за плохой растворимости получить, как правило, не удастся [13, 15, 31].

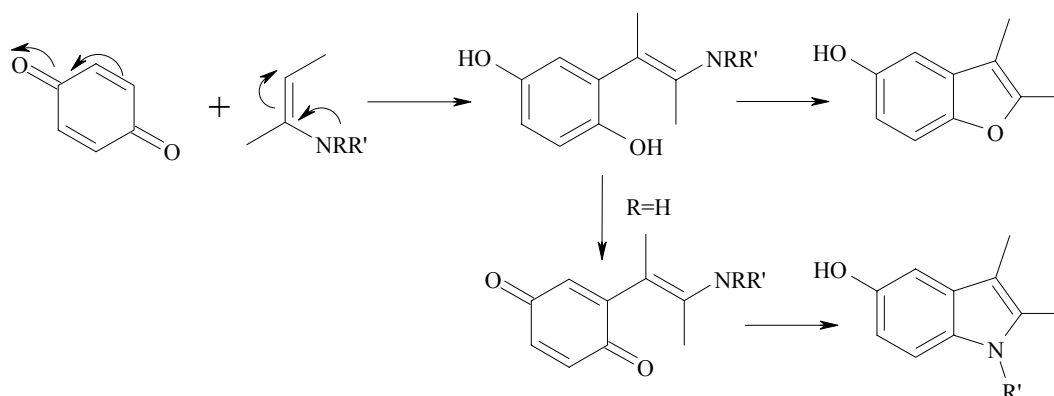
1. L.I. Belen'kii, D.B. Brokhovetskii, M.M. Krayushkin, *Tetrahedron*, 47, 447 (1991).
2. L.I. Belen'kii, D.B. Brokhovetskii, M.M. Krayushkin, *Tetrahedron*, 1990, 46, 1659.
3. И.С. Поддубный, Л.И. Беленький, М.М. Краюшкин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1996, № 5, 1246.
4. И.С. Поддубный, Л.И. Беленький, М.М. Краюшкин, *ХГС*, 1994, № 5, 686.
5. M. Golfier, R. Milcent, *Synthesis*, 1979, № 12, 946.
6. R. Milcent, C. Redeuilh, *J. Heterocycl. Chem.*, 1977, 14, 53.
7. H.M. Hassanein, A.H. Shetta, N.M. Elwan, A.S. Shawali, *Heterocycles*, 1982, 19, 1477.
8. L.I. Belen'kii, I.S. Poddubnyi, M.M. Krayushkin, *Tetrahedron Lett.*, 36, 5075 (1995).
9. Л.И. Беленький, И.С. Поддубный, М.М. Краюшкин, *ХГС*, 1995, № 6, 830.
10. Л.И. Беленький, С.И. Луйксаар, Н.Д. Чувылкин, М.М. Краюшкин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2000, № 5, 888.
11. Л.И. Беленький, И.С. Поддубный, С.И. Луйксаар, М.М. Краюшкин, *ХГС*, 2000, № 10, 1354.
12. И.Ф. Дворко, Н.Ю. Евтушенко, В.Н. Жовтяк, *ЖОХ*, 1987, 57, 1157.
13. Л.И. Беленький, С.И. Луйксаар, М.М. Краюшкин, *ХГС*, 1999, №4, 557.
14. S.I. Luiksaar, L.I. Belen'kii, M.M. Krayushkin, *Mendeleev Commun.*, 1998, № 4, 136.
15. Л.И. Беленький, С.И. Луйксаар, И.С. Поддубный, М.М. Краюшкин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1998, № 11, 2309.
16. T. Suzuki, K. Mitsuhashi, Seikei Daigaku Kugakubu Kogaku Hokoku, 1976, 22, 1579; C. A., 1977, 86, 139916.
17. О.П. Швайка, Н.И. Коротких, Г. Ф. Терещенко, Н. А. Ковач, *ХГС*, 1976, № 6, 853.
18. F. Quemeneur, B. Bariou, M. Kerfanto, *Compt. rend. (C)*, 1971, 272, 497.
19. F. Quemeneur, B. Bariou, M. Kerfanto, *Compt. rend. (C)*, 1974, 278, 299.
20. T. Ishigami, Y. Kinoshita, A. Sugimori, *Chem. Lett.*, 1974, 149.
21. F.N. Hayes, B.S. Rogers, D.G. Ott, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 1850.
22. Nankai University; Tientsin, № 1 Chemical Reagents Works, Hua Hsueh Tung Pao; Chem. Abstr., 1977, 86, 89700.
23. P.C. Joshi, *Asian J. Chem.*, 1996, 8, 415; *Chem. Abstr.*, 1995, 125, 247700.
24. J. Sauer, R. Huisgen, H. J. Sturm, *Tetrahedron*, 1960, 11, 241.
25. G. Vasvari, S. Holly, *Acta Chim. Hung.*, 1970, 66, 459.
26. Ю.Е. Мызников, Г.И. Колдобский, В.А. Островский, В.С. Поплавский, *ЖОХ*, 1992, 62, 1367.
27. S.A. Rekkas, N.A. Rodios, N.E. Alexandrou, *Synthesis*, 1986, 411.
28. H.G.O. Becker, J. Witthauer, N. Sauder, G. West, *J. prakt. Chem.*, 1969, 311, 646.
29. Л.Д. Паценкер, Л.Ш. Афанасиади, В.М. Шершуков, *ХГС*, 1991, № 6, 817.
30. Pat. 1360903 Fr.; Chem. Abstr., 1965, 62, 6606 c.
31. С.И. Луйксаар, Л.И. Беленький, М.М. Краюшкин, *ХГС*, 1999, № 7, 993.
32. И.С. Поддубный, Л.И. Беленький, М.И. Стручкова, М.М. Краюшкин, *ХГС*, 1994, № 6, 834.

Реакция Неницеску. Новый подход к синтезу аннелированных 5-гидрокси-индолов и бензофуранов

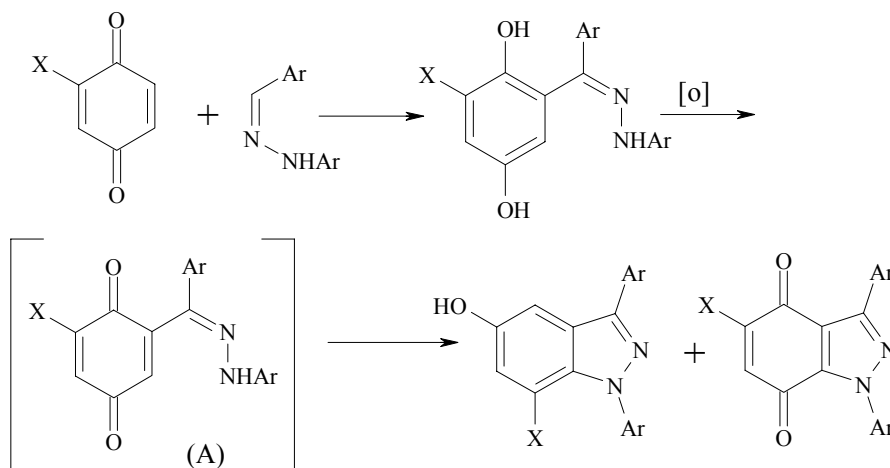
Граник В.Г.

ГНЦ РФ "НИОПИК", 103787, Москва, Б. Садовая, 1-4

В настоящем обзоре обобщены новые данные, касающиеся использования реакции Неницеску в синтезе конденсированных индолов и бензофуранов. Реакция Неницеску основана на взаимодействии хинонов с енаминами с последующей циклизацией образующихся гидрохинон-или хинон-аддуктов [1,2]:

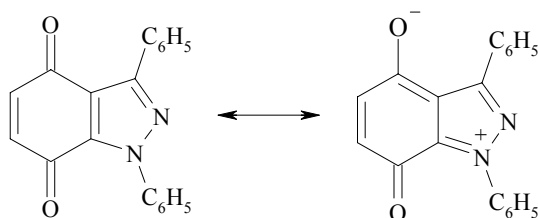


Ключевая стадия, как это видно из схемы, базируется на электрофильной атаке электроно-избыточного β-положения енамина электрононедостаточным положением 2-хинона. Недавно нами установлено [3,4], что вместо енаминов в конденсации с хинонами могут быть использованы азаенамины – гидразоны. Таким образом, была обнаружена новая реакция, названная нами реакцией аза-Неницеску, в результате которой осуществлен новый синтез различных производных индазола:

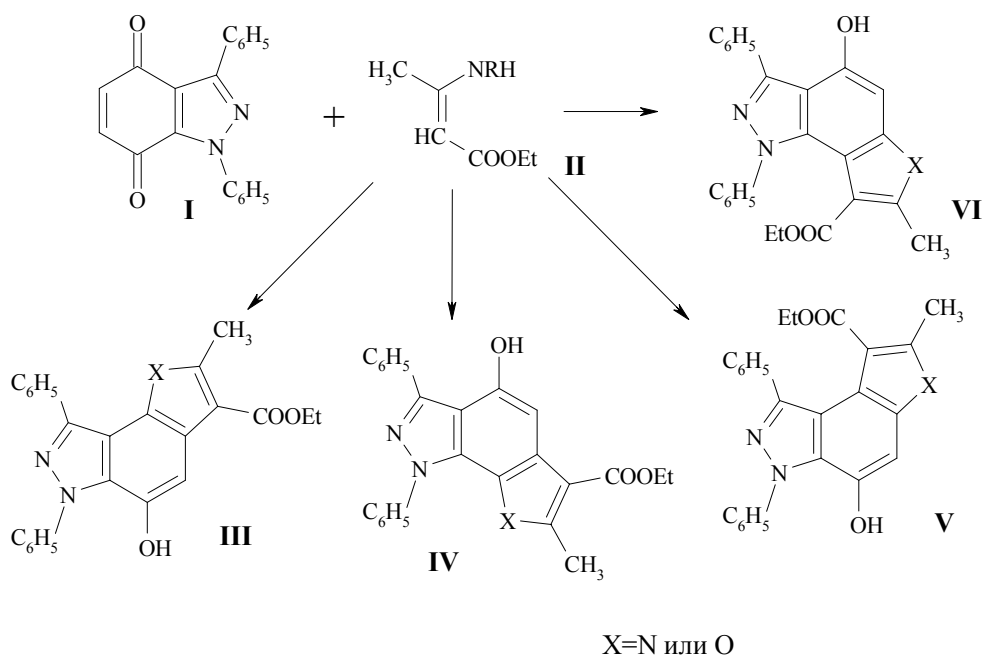


Как видно из приведенной схемы, первоначальный этап реакции – характерное для реакции Неницеску образование гидрохинон-аддукта (в данном случае аза-гидрохинон-аддукта), который далее расходуется по 2-м направлениям – путем атаки неподеленной пары электронов группы NH по карбонильному атому углерода хинонного интермедиата (A) или по его C₃-атому углерода. В первом случае протекает собственно аза-Неницеску реакция, во втором – образование индазол-

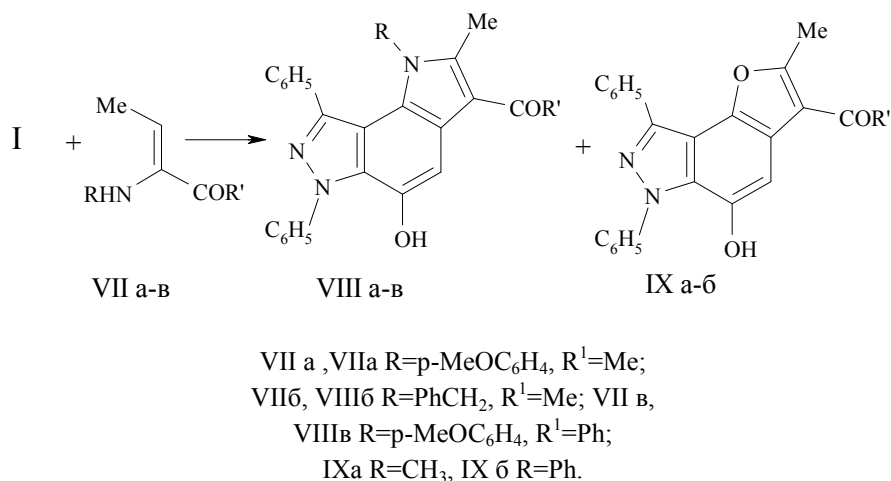
хинонов – весьма перспективных объектов для использования их в качестве хинонных компонентов для построения конденсированных индолов и бензофуранов по реакции Неницеску. Именно благодаря синтезу индазол-хинонов было открыто новое направление развития реакции Неницеску, связанное с применением гетероциклических хинонов [5]. Следует отметить, что до настоящей работы гетероциклические хиноны не вводились в реакцию Неницеску. На 1-м этапе было проведено изучение реакции конденсации 1,3-дифенил-4,7-диоксоиндазола с различными енаминами, исследование путей протекания этой реакции и первоначальное определение границ ее применения. Хорошо известно, что реакция Неницеску может протекать в нескольких направлениях (например, с образованием 5-окси- и 6-оксииндолов, 5-оксибензофуранов, производных 4,5-диоксииндола и др.) даже при использовании простейших хинонов. Применение в этой реакции несимметричных хинонов (например, индазол-хинона) многократно увеличивает возможность реализации альтернативных направлений. Определяющим этапом всего процесса в целом является первоначальное образование С-С связи между хиноном и енамином. При этом углерод в β -положении енамина предпочтительно атакует углеродный атом хинона с максимальным частичным положительным зарядом. Рассмотрение с этой точки зрения структуры индазол-хинона приводит к выводу, что электроноакцепторное влияние 4-оксогруппы снижено за счет сопряжения с неподеленной парой электронов N_1 -атома и, скорее всего, положение 5 должно быть местом преимущественной атаки енамина.



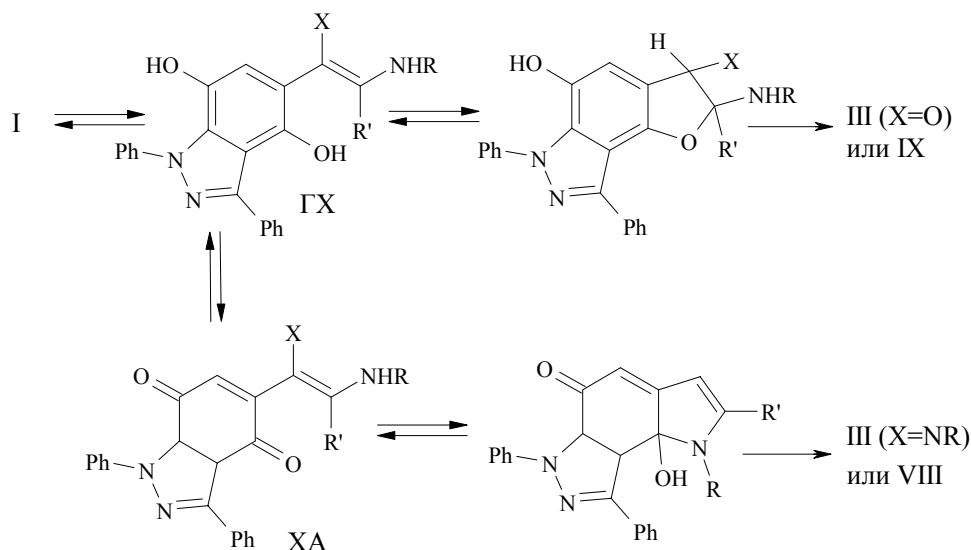
Разумеется, только на основании рассуждений нельзя окончательно отвергнуть возможность атаки енамином и по положению 6 индазол-хинона, а также атаки по углеродам карбонильных групп С-4 или С-7 (в этом случае в ходе реакции Неницеску обычно образуются 6-оксииндолы). На 1-м этапе исследования в реакцию с хиноном I были введены производные β -аминокротонового эфира (IIа-г). Принимая во внимание рассмотренные выше возможные направления реакции Неницеску, можно было ожидать образования следующих соединений (III-VI):



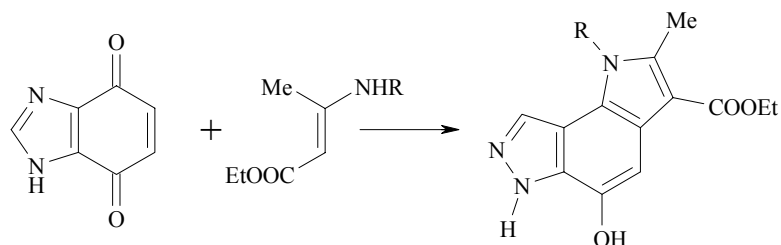
Идентификация полученных продуктов реакции проведена в основном с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии. Установлено, что при реакции хинона I и енаминов II образуются соединения пирроло[2,3-е]индазольной структуры (III)(X=NR) и фуро[2,3-е]индазольной структуры (III)(X=O). Следует отметить, что при использовании енаминов Па-в ($\text{R}=\text{H}, \text{Me}, \text{PhCH}_2$) доминирующим направлением реакции Неницеску в данном случае является образование пирролоиндазолов (индольный путь циклизации). Так, для енаминов Па,б практически образуются только производные III ($\text{X}=\text{NR}$) (в техническом продукте, полученном в результате реакции I и Па обнаружена минорная примесь бензофурана III, $\text{X}=\text{O}$), а для енамина Пв наблюдаются в неочищенной смеси продуктов пиррольное (III, $\text{X}=\text{NCH}_2\text{Ph}$) и фурановое (III, $\text{X}=\text{O}$) производные в соотношении $\sim 92:8$ (^1H ЯМР-спектр). Напротив, реакция индазол-хинона I с N-ариленамином III ($\text{X}=\text{p-MeOPh}$) приводит к смеси, в которой несколько преобладает фуроиндазол (соотношение $\sim 40:60$). Смесь была разделена колоночной хроматографией и соединения III ($\text{X}=\text{p-MeOPh}$) и III ($\text{X}=\text{O}$) идентифицированы. Естественным продолжением работы явилось изучение реакций индазолхинона I с енаминокетонами VIIa-в. Доказательство структуры полученных трициклов было проведено с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии. Установлено, что в результате этих реакций образуются (также как и для аминокротоновых эфиров) производные пирроло- и фуро[2,3-е]индазолов (VIIIa-в, IXa, б).



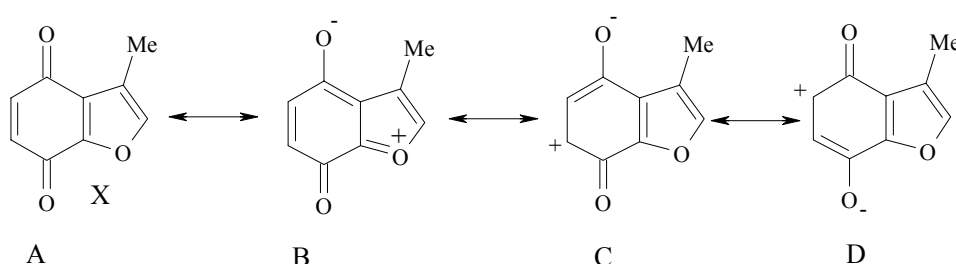
Из данных ^1H ЯМР-спектров технических продуктов следует, что применение енаминокетонов приводит к преимущественному образованию фурансодержащих трициклов: соотношение VIIa : IXa $\sim 30:70$; VIIб : IX а $\sim 20:80$ и VIIIв : IXб $\sim 33:67$. Таким образом, полученные результаты ставят ряд проблем, в какой-то мере являющихся типичными при обсуждении реакции Неницеску: 1) каковы причины преимущественного протекания индольной или бензофурановой циклизации; 2) каковы границы возможности проведения индольной или бензофурановой циклизации по Неницеску, которые определяются структурными особенностями исходных енаминов. Для интерпретации данных по соотношению фуро- и пирролоиндазолов следует рассмотреть первоначальные стадии исследуемой реакции.



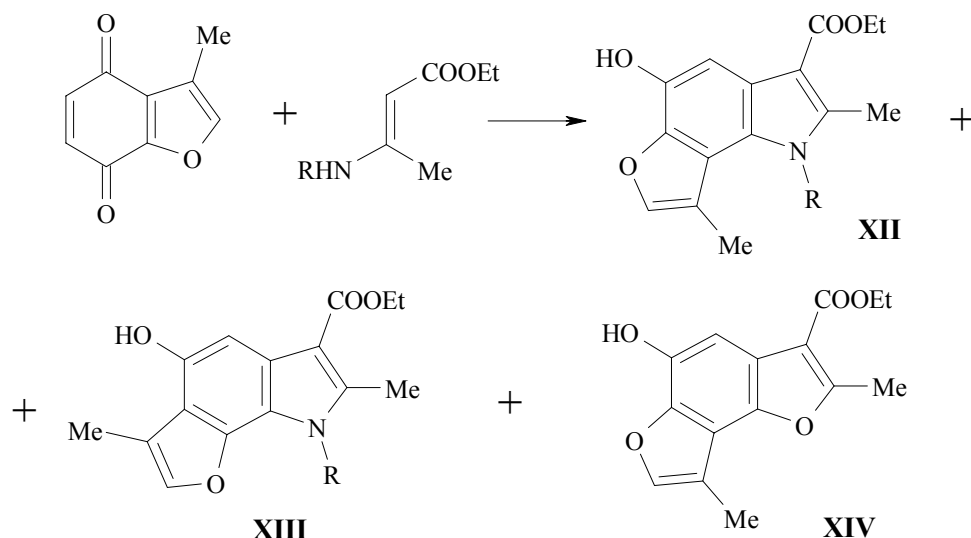
Итак, даже без подробного рассмотрения (более детально о механизме реакции Неницеску см. обзор [2]) очевидно, что бензофураны образуются непосредственно из гидрохинон-аддуктов ΓX , а для индольной циклизации необходимо их окисление до хинон-аддуктов XA . Отсюда следует, что для прямой циклизации $\Gamma X \rightarrow III(X=O)$ или IX ускорение может быть достигнуто увеличением электроноакцепторного влияния групп X и R , приводящее к облегчению атаки неподеленной пары электронов OH -группы (или при подходящих условиях $R-O^-$ аниона) по енаминовому α -положению. В ту же сторону действует и влияние заместителей на скорость окисления, которая определяет индольное направление, – чем менее электронодонорным является енаминовый фрагмент, тем ниже скорость трансформации $\Gamma X \rightarrow XA$ и тем соответственно меньше возможность образования пиррол-содержащих трициклов. Соответственно переход от N -алкил к N -ариленаминам, а также как замена $COOEt$ -группы в положении 3 енаминов на более сильные акцепторы $COCH_3$ или $COPh$ - группы, приводит к изменению соотношения индол – бензофуран в пользу последнего. В заключение отметим, что синтез трициклических индазолов может иметь не только теоретическое, но и практическое значение как подход к поиску новых лекарственных средств. Совсем недавно появилось исследование, указывающее на перспективность изучения полициклических индазолсодержащих систем при поиске новых противоопухолевых соединений [6]. В продолжение исследования гетероциклических хинонов как перспективных синтонов для осуществления реакции Неницеску, на следующем этапе работы был использован другой гетероциклический хинон – бензимидазолхинон [7]. Этот хинон реагирует с производными β -аминокротонового эфира в соответствии с механизмом реакции Неницеску с образованием имидазо[4,5- g]индолов. Важно отметить, что в этом случае протекает исключительно индольная циклизация, а соответствующий бензофуран не обнаружен ни в реакционной массе, ни в техническом продукте.



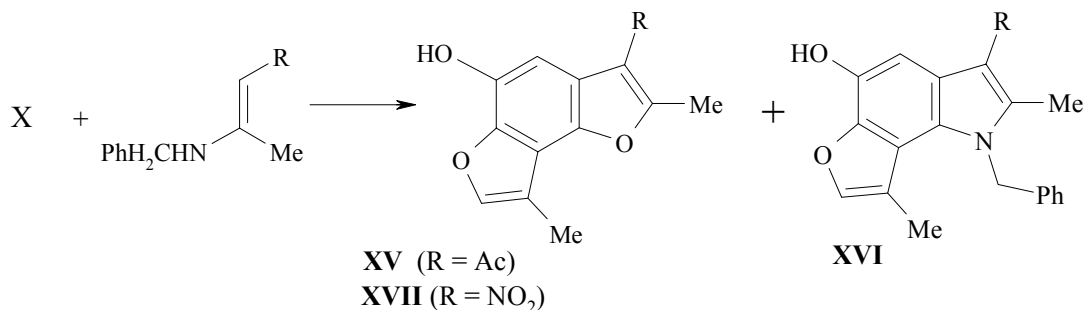
Как следует из вышесказанного, несимметричность системы в некоторых аннелированных хинонах (например, индазолхинонах) создает вероятность неоднозначного протекания реакции конденсации енаминов с хинонами. Кроме того, циклизация образующихся промежуточных «гидрохинон-аддуктов» также часто протекает в различных направлениях. Все это необходимо учитывать при проведении реакции Нениеску, особенно при использовании в качестве хинонной компоненты хинонов, включающих гетероциклический фрагмент. Далее, в качестве исходного соединения был выбран несимметричный хинон бензофуранового ряда – 3-метил-4,7-диоксо-бензофуран (X) [8]. Если принять, что именно мезомерный эффект оказывает доминирующее влияние на сравнительное распределение электронной плотности в хинонной части молекулы, то можно было ожидать, что бо́льшая электроотрицательность (по сравнению с атомом азота) кислорода фуранового цикла может привести к меньшему вкладу структуры «В» в резонансный гибрид и соответственно к выравниванию электронных плотностей в положениях 5 и 6 хинона X.



Можно было полагать, что при реакции хинона X с енаминами могут реализоваться (в бо́льшей степени, чем для индазолхинонов) оба направления конденсации - по положениям 5 и 6 с образованием аддуктов типа C и D. На 1-м этапе исследования изучалась конденсация хинона X с производными β-аминокротонового эфира (XIa-d). В результате проведенных реакций выделены смеси продуктов, состав и структура которых установлены с помощью ЯМР-спектроскопии. При этом особое внимание было уделено смесям, образующимся в ходе реакций до выделения и очистки индивидуальных соединений. Установлено, что предпочтительным (а в двух случаях доминирующим) направлением реакции является первоначальная конденсация по положению 5 хинона X с образованием аддукта типа C. Этого можно было ожидать на основании анализа изображенной выше схемы резонанса, указывающей на бо́льшую электроноакцепторность карбонила в положении 7 и соответственно бо́льшую степень обеднения электронами положения 5. В результате реакции хинона X с N-метил- и N-бензиламинокротоновыми эфирами XIa, b в качестве основных продуктов реакции были выделены фуро[2, 3-g]индолы XIIa, b. В то же время анализ ЯМР ¹H спектров технических продуктов и смесей, содержащихся в маточных растворах, позволил заключить, что конденсация протекает не только по положению 5, но частично по положению 6 (интермедиаты типа D) с образованием фуро[3, 2-g]индолов XIII. Установлено, что в ряде случаев наряду с индолизацией протекает и бензофурановая циклизация (с образованием бензодифуранов XIV). Полученные результаты однозначно указывают, что предпочтительным процессом в рассматриваемой реакции является атака электроноизбыточного β-положения енаминов XIa-d по положению 5 хинона X и индольная циклизация. Процессы, связанные с образованием трициклических систем при взаимодействии хинона X с производными β-аминокротонового эфира, иллюстрирует приведенная ниже схема:

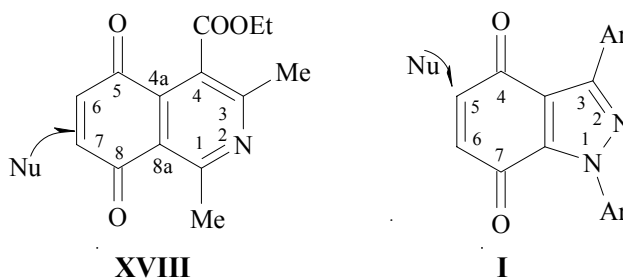


Следует иметь в виду, что этоксикарбонильная группа является электроноакцептором средней силы. Поэтому естественным продолжением данной работы является исследование реакции Неницеску с использованием енаминов, содержащих более мощные электроноакцепторы, чем этоксикарбонильная группа, поскольку конденсация хинонов с такими енаминами зачастую приводит к изменению направления реакции [1,2]. Нами были использованы енамины с ацетильной и нитрогруппами в β -положении. При взаимодействии хинона X с енамином ацетилацетона выделена смесь, содержащая 90% бензофурана XV и 10% индола XVI. Бензофуран XV был выделен и идентифицирован.

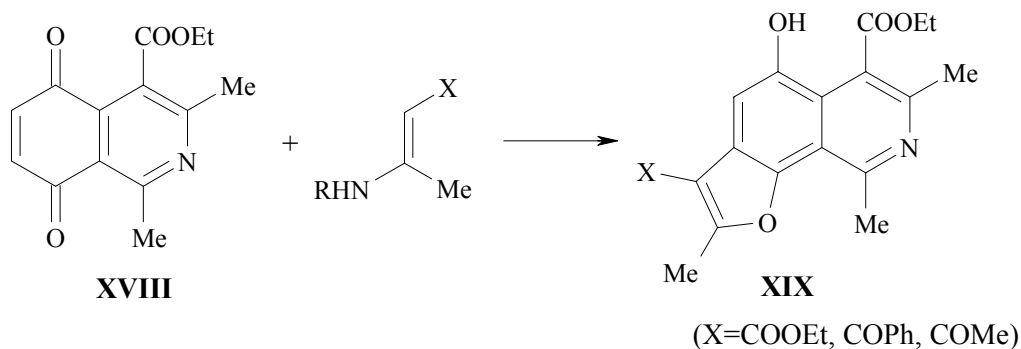


Наличие еще более сильного электроноакцептора (NO₂) в енамине приводит исключительно к образованию бензофурана XVII. Строение XVII установлено по данным спектров ЯМР ¹H и ЯМР НМВС.

Причины существенного влияния β -заместителя в енаминах на направление циклизации (индольное или бензофурановое) и увеличение выхода конденсированных бензофуранов при повышении электроотрицательности этих заместителей рассмотрено выше. Предшествующий материал посвящен применению соединений, в которых хинонный фрагмент аннелирован с ароматическим пятичленным циклом. Последующая часть работы основана на использовании в реакции Неницеску изохинолин-хинона (XVIII) [9]. Принципиальное отличие хинона XVIII от индазол-хинона I и других рассмотренных выше хинонов заключается в том, что в XVIII хинонный фрагмент аннелирован с электрононедостаточным пиридиновым циклом. Соответственно и распределение электронной плотности в хиноновой части молекулы в этих соединениях кардинально отличается.



Если для соединений типа I (за счет вовлечения в сопряжение неподеленной пары электронов циклического “пиррольного” азота) снижено электроноакцепторное влияние хинонного карбонила в положении 4 и тем самым атака нуклеофила направляется преимущественно в положение 5, то для хинона XVIII должна наблюдаться обратная картина. Общепринята и вполне обоснована точка зрения, что в пиридиновом кольце электронная плотность в *m*-положении по отношению к циклическому азоту – наивысшая. Таким образом, положение 4^a в большей степени насыщено электронами, чем положение 8^a. Эту же тенденцию усиливает электроноакцепторная этоксикарбонильная группа, так как она в большей степени “вытягивает” электроны из положения 4^a, чем из 8^a. Следовательно, C=O-группа хинона в положении 8 в большей степени “насыщена” электронами, чем в положении 4. Соответственно C₈-карбонил – более слабый акцептор электронов, и следует ожидать преимущественной атаки нуклеофила по положению 7 молекулы XVIII. Уже упоминалось, что 1-й стадией реакции Неницеску является образование гидрохинон-аддуктов, которые далее могут циклизоваться в производные бензофурана или окисляться до хинон-аддуктов и затем превращаться в конденсированные индолы. Для изохинолиновых производных, существенно обедненных электронами, окисление представляется маловероятным. Таким образом, более благоприятный путь трансформации гидрохинон-аддуктов – бензофурановая циклизация. Эксперимент подтвердил высказанные соображения.



Во всех случаях, независимо от использованного енамина, получены производные фуоро[3,2-*h*]изохинолина. Строение полученных производных (XIX) доказано, в основном, с помощью ¹³C ЯМР-спектроскопии. Даже тщательное изучение продуктов, содержащихся в маточных растворах (ТСХ, ЯМР, масс-спектры), не показало присутствия даже минорных количеств как пироллоизохинолинов, так и изомерных фуороизохинолинов. Таким образом, использование в реакции Неницеску гетероциклических хинонов создает не только новые синтетические возможности, но и показывает целый ряд их особенностей, определяющих направление протекающих процессов и зависящих от природы гетероцикла, конденсированного с хиноновым кольцом.

1. G.R. Allen, *Organic Reactions*. Wiley Interscience – New York, 1973, 20, p. 337 (1973).
2. В.Г. Граник, В.М. Любчанская, Т.И. Муханова // *Хим.-фарм. журнал*. № 6. С. 37 (1993).
3. V.M. Lyubchanskaya, L.M. Alekseeva, V.G. Granik V.G., *Tetrahedron* 53. № 44. P.150005 (1997).
4. В.М. Любчанская., Л.М. Алексеева, В.Г. Граник, *ХТС*. № 5, с. 640 (1999).
5. В.М. Любчанская, Л.М. Алексеева, С.А. Савина, В.Г. Граник, *ХТС*. №12, с. 1482 (2000).
6. A.P. Krapcho, E. Menta, A. Oliva, R.Di. Domenico, L. Flocchi, M.E. Maresch, C.E. Gallagher, C.E. Hacker, G. Beggiolin, F.C. Gluliani, G. Perzoni, S. Spinelli, *J. Med. Chem.* 41, № 27. P. 5429 (1998).
7. В.М. Любчанская, Л.М. Алексеева, С.А. Савина, В.Г. Граник, *ХТС* (в печати).
8. В.М. Любчанская, Л.М. Алексеева, С.А. Савина, А.С. Шашков, В.Г. Граник, *ХТС* (в печати).
9. Т.И. Муханова, Л.М. Алексеева, В.Г. Граник, *ХТС* (в печати).

Реакции гетероциклизации функционально замещенных азинов

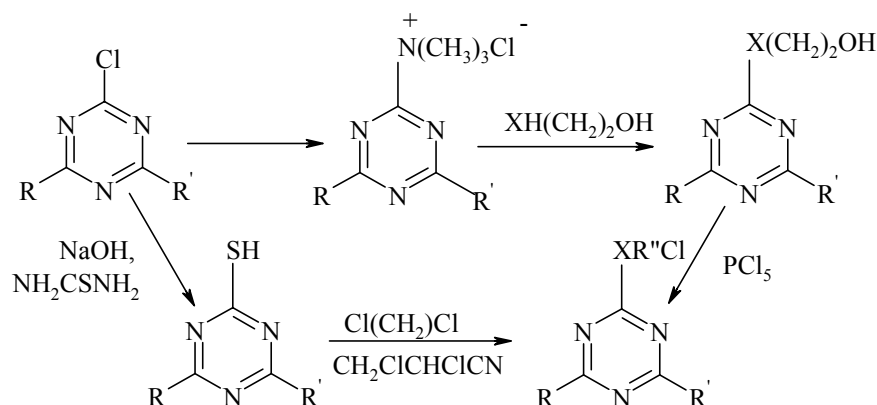
Довлатян В.В.

Армянская сельскохозяйственная академия
375009, Ереван, ул. Теряна, 74

1. Синтез и перегруппировка хлоралкокси(тио, амино)азинов

Алкокси(тио, амино)производные сим-триазинов обладают высокой гербицидной активностью. Некоторые из них нашли практическое применение в сельском хозяйстве.

Определенный интерес в качестве возможных гербицидов могли представлять и хлорэтокси(тио, амино)-сим-триазины, полученные осуществлением нижеуказанных схем:

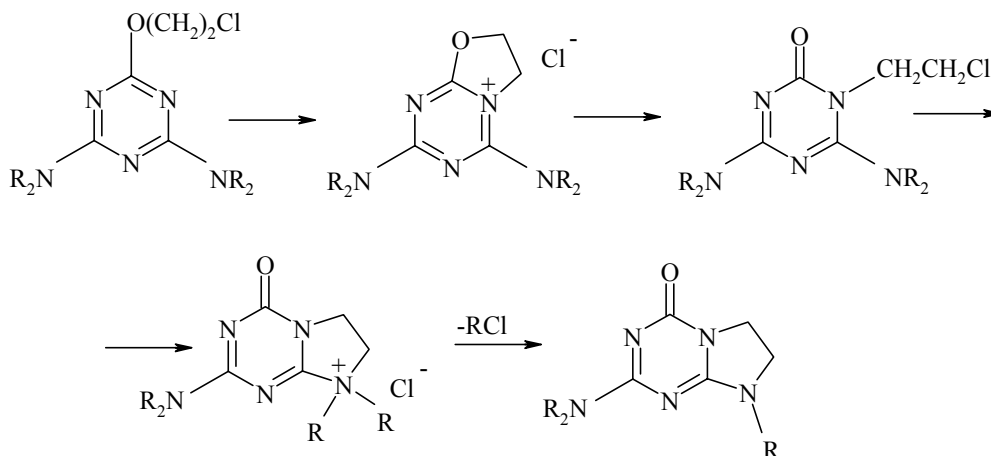


X=O,S,NH;

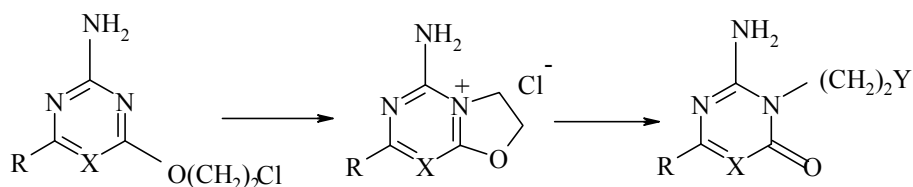
R=алкил(диалкил)аминогруппы, R'=аминоалкил(диалкил)амино-, ариламино-, цианамино-, метоксиамино-, гидразино-, алкокси- и алкилтиогруппы, R''=(CH₂)₂, (CH₂)₃, CHCH₂ClCH₂, CH₂CHCN.

В отличие от простых алкокси(тио, амино)производных указанные соединения в той или иной мере нестабильны, что, очевидно, обусловлено внутримолекулярным взаимодействием хлоралкильной группы с азотистым нуклеофильным центром триазинового кольца. При умеренном нагревании (100–120°C), а также спонтанно при комнатной температуре и даже при более низкой температуре имеют место перегруппировки этих хлоридов в конденсированные гетеро-сим-триазины. При этом надстройка нового цикла к имеющему триазиновому протекает строго региоселективно – исключительно по месту циклического атома азота, находящегося в паре по отношению к аминогруппе.

Исходные 2-(2'-хлорэтокси)-4,6-бис-диалкилсим-триазины, подвергаясь внутримолекулярной кватернизации, превращаются в хлориды оксазоло-сим-триазиния, которые через N-2-хлорэтил-производные трансформируются в хлориды имидазо-сим-триазиния, а последние, элиминируя хлористые алкилы, образуют имидазо-сим-триазины.



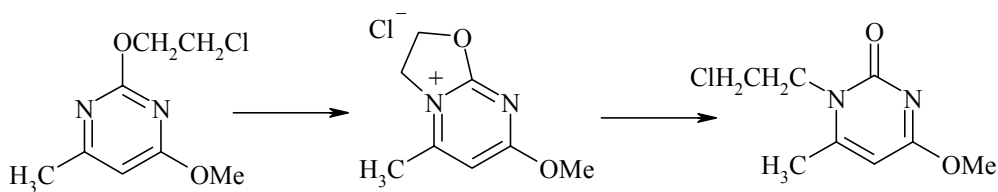
Приведенная схема фактически представляет наиболее общий механизм перегруппировки 2-хлорэтоксипиринов. Указанные в ней интермедиаты в ряде случаев стали также конечными продуктами перегруппировки. Так, метил(диалкиламино)-2-хлорэтоксипирины при термолитическом разложении образуют вполне стабильные ониевые соли, которые под действием щелочи и других нуклеофилов переходят в N-2-замещенные этилпроизводные:



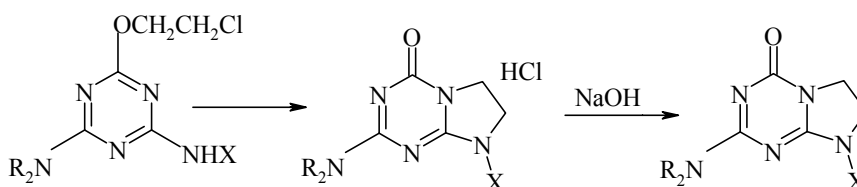
X=N, CH; R=CH₃, (CH₃)₂N;

Y=OH, -OC₂H₅, -NHCN, 2ClC₆H₄SO₂NH-, CH₃NHCS₂-.

В аналогичных условиях 2-(2'-хлорэтокси-4-метокси-6-метилпиримидин) перегруппируется в N₁-(2'-хлорэтил)производное:

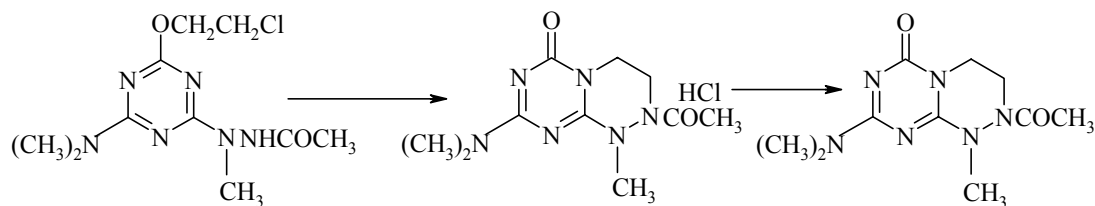


2-Хлорэтоксисим-триазины, содержащие алкиламиногруппы и NH кислотные остатки, при термолитическом разложении подвергаются дегидрохлорированию, что приводит к образованию имидазо-сим-триазинов:

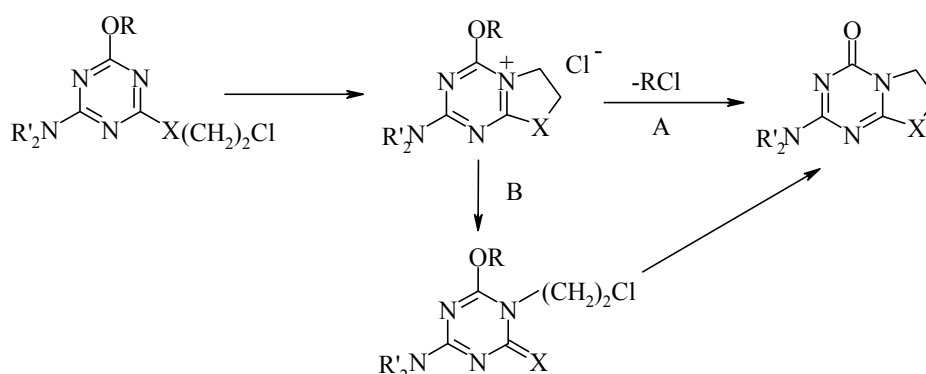


X= алкил, CN, OCH₃, NHCOCH₃

Из соответствующих N-метилгидразинопроизводных получен триазино-сим-триазинон:

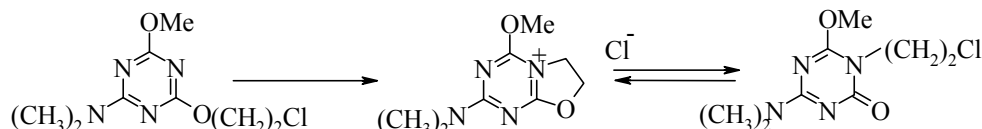


2-Алкокси-4-диалкиламино-6[2'-хлорэтокс(тио)]триазины при термоллизе подвергаются дехлоралкилированию исключительно по месту алкоксигруппы с переходом в оксазоло-сим-триазины, образование которых протекает по одной из нижеуказанных схем:



при R = CH₃ реакция протекает по схеме А, а при R = C₂H₅; C₃H₇ - по схеме В.

При нагревании водной суспензии 2-хлорэтокс-сим-триазина образуется стабильная в воде соль, находящаяся в равновесии с ациклическим N-2-хлорэтилпроизводным:



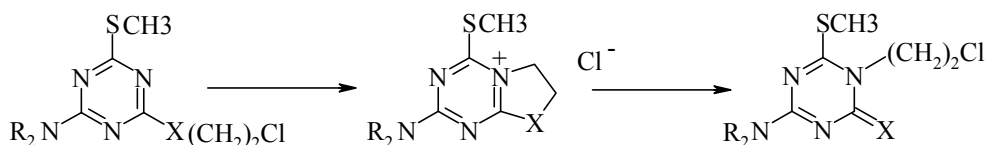
Путем термоллиза 2-хлор-цианэтокс(тиокс)- и 1,3-дихлорпропокс (тиокс)-сим-триазинов получены функционально замещенные оксазоло(тиазоло)-сим-триазины:



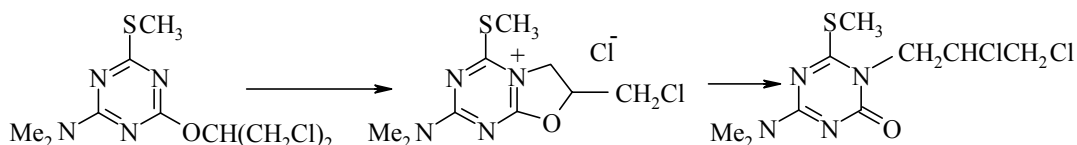
X = O, S; R = CH₃, C₂H₅; R' = CH(CH₂Cl)₂, CH₂-CHClCN;
X' = CH₂Cl, X'' = X; X' = H, X'' = CN; COOC₂H₅; C₂H₅OC=NH · HCl

Наличие метильной группы вместо метоксильной существенно влияет на глубину перегруппировочных превращений хлоралкокси(тио)-сим-триазинов. Так, в условиях, оптимальных для полного завершения перегруппировки, 2-метилтио-4-диалкиламино-6-[2'-хлорэтокс(тио)]-сим-триазины превращаются в 2-метилтио-1-N-2'-хлорэтил-4-диалкиламино-6-оксо(тио)-сим-

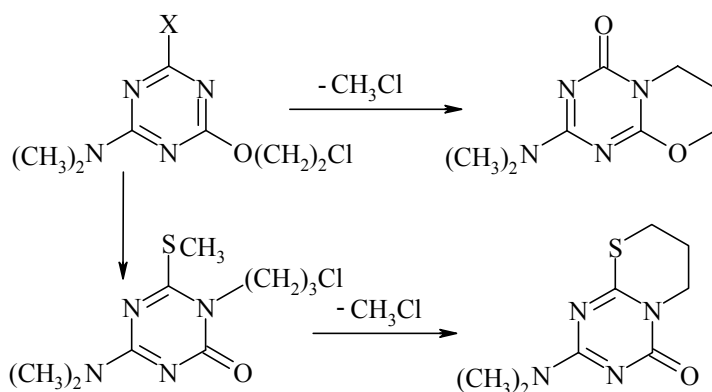
триазины, которые только при высокой температуре переходят в оксо(тио)-тиазоло-сим-триазины:



Из 1,3-дихлорпропокси-сим-триазина получено соединение с миграцией атомом хлора:

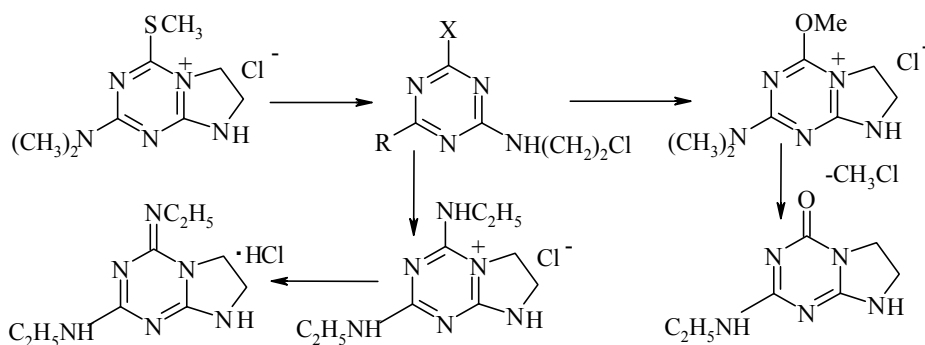


Из-за стерических факторов превращение 3-хлорпропокси-сим-триазинов в оксазино(тиазино)-сим-триазины осуществлено только в жестких условиях термоллиза:



X=OCH₃, SCH₃.

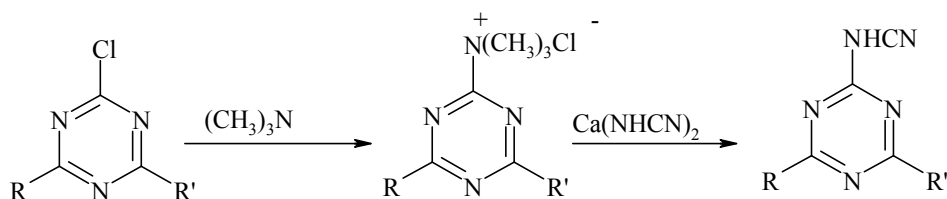
Перегруппировка сим-триазинов, содержащих хлорэтиламиногруппу, предопределяет, как и следовало ожидать, образование имидазо-сим-триазиновой системы. При этом в зависимости от природы заместителей получены как свободное основание, так и соответствующий гидрохлорид или ониевая соль:



Высокую термоустойчивость полученных таким образом конечных продуктов перегруппировки следует объяснить наличием имидазолинового фрагмента и групп $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, CH_3 , которые ввиду электронных и стерических факторов, в отличие от оксазолинового цикла и сравнительно лабильной метоксильной группы, не подвергается нуклеофильной атаке анионом хлора.

II. Реакции гетероциклизации на основе цианамино-сим-триазинов

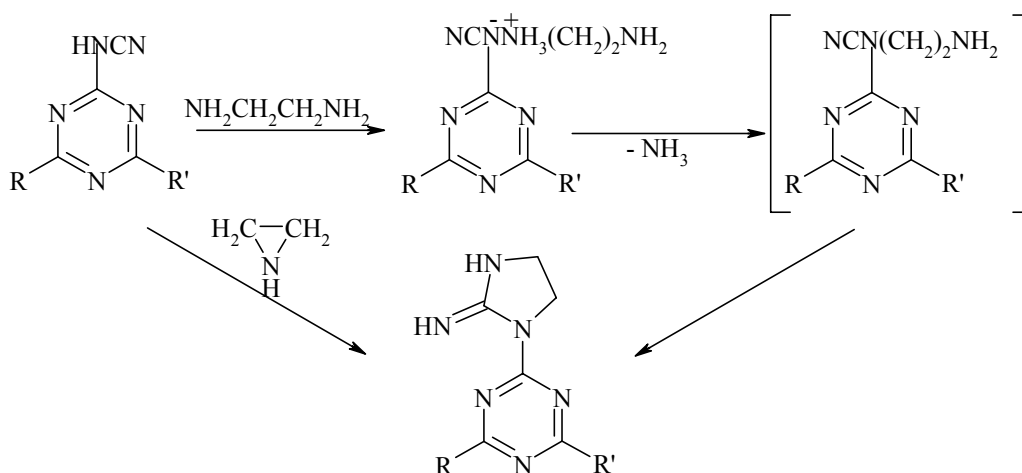
Цианамино-сим-триазины получены по следующей схеме:



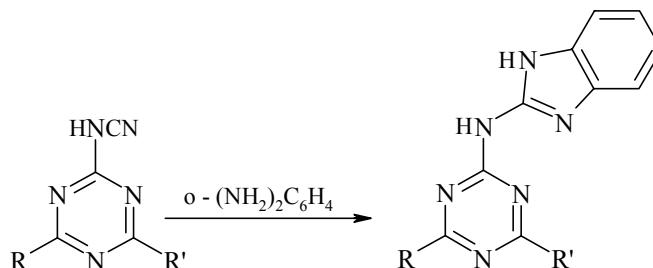
$\text{R}=\text{R}' =$ алкил(диалкил)амино;

$\text{R} =$ алкил(диалкил)амино; $\text{R}' = \text{CH}_3\text{O}$, CH_3S

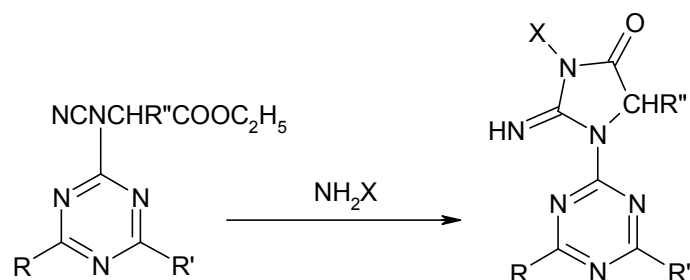
При взаимодействии цианамино-сим-триазинов с различными аминами получены гетерил-сим-триазины путем внутримолекулярного иминирования по циангруппе.



При использовании солянокислого о-фенилендиамин образуются бензимидазолил-сим-триазины.

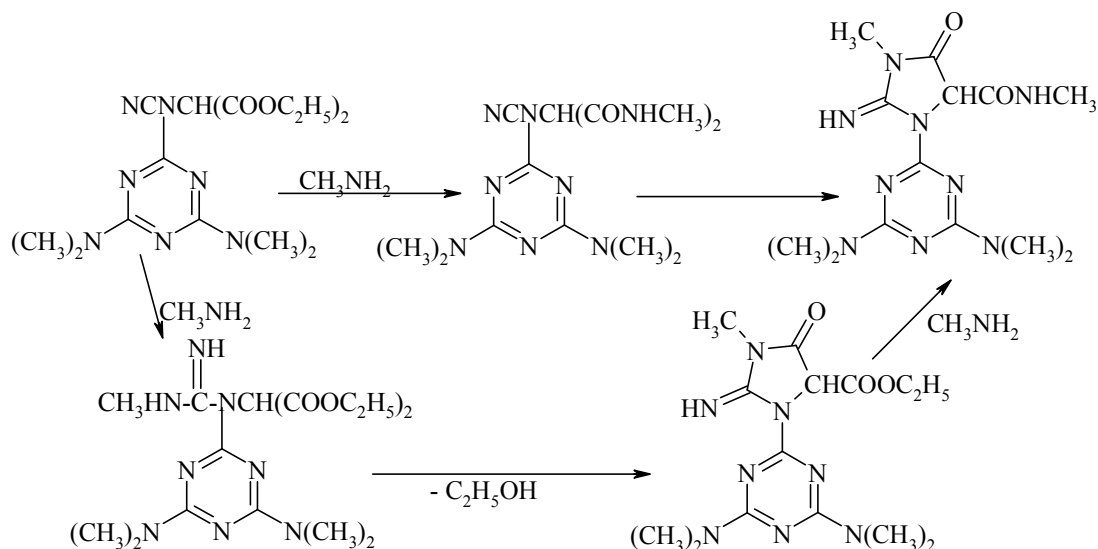


Эфиры N-циан-N-сим-триазилил-аминокислот под действием аммиака, аминов, гидразина и амидов превращаются в производные имидазолидинил-сим-триазинов:

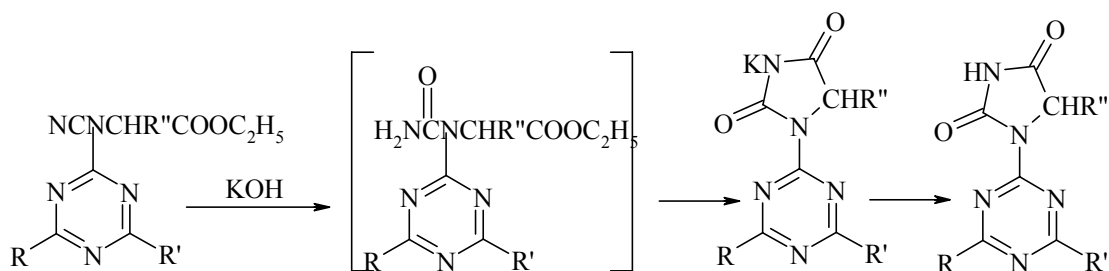


$R''=H, CH_3; X=CH_3, NH_2, NH_2(CH_2)_2, NHSO_2Ar$; $R=R'$ =алкил(диалкил)амино

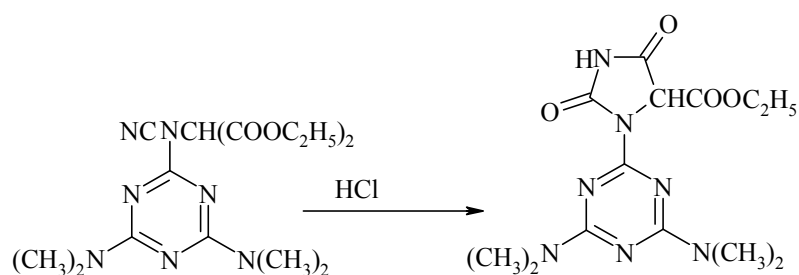
Механизм образования указанных соединений изучен на примере взаимодействия N-циано-N-сим-триазилиламинояланонового эфира с метиламином, которое может протекать по одной из нижеследующих схем:



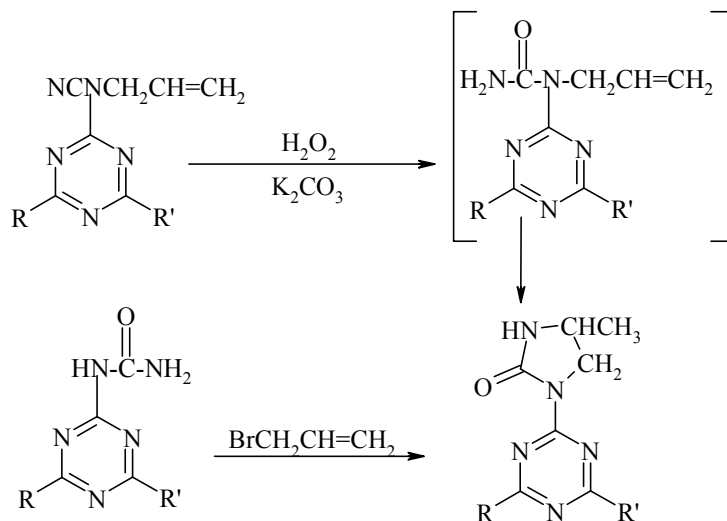
Щелочной и солянокислый гидролиз тех же эфиров приводит к гидантоинил-сим-триазинам:



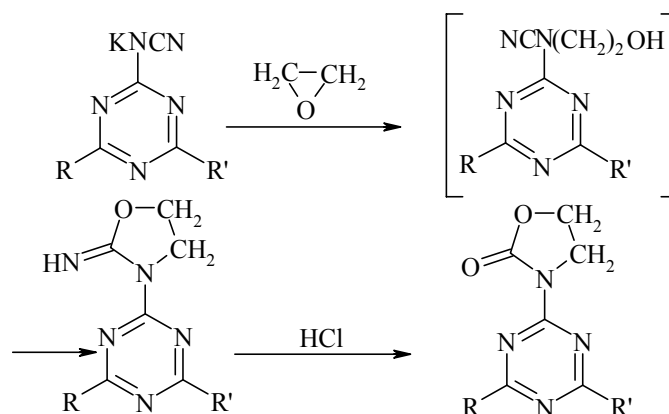
Другой представитель этого ряда соединений - N-циано-N-сим-триазилиламинояланоновый эфир в кислой среде подвергается гетероциклизации с участием одной карбоксильной группы:



При окислении N-циано-N- аллиламино-сим-триазинов перекисью водорода в присутствии K_2CO_3 вместо ожидаемых N-циано-N-эпоксипропиламино-сим-триазинов получены имидазолидинил-сим-триазины. Предполагается первоначальное образование N-аллил-N-сим-триазинил-мочевин и их дальнейшая циклизация, что подтверждается специальными опытами по аллилированию сим-триазинилмочевин:

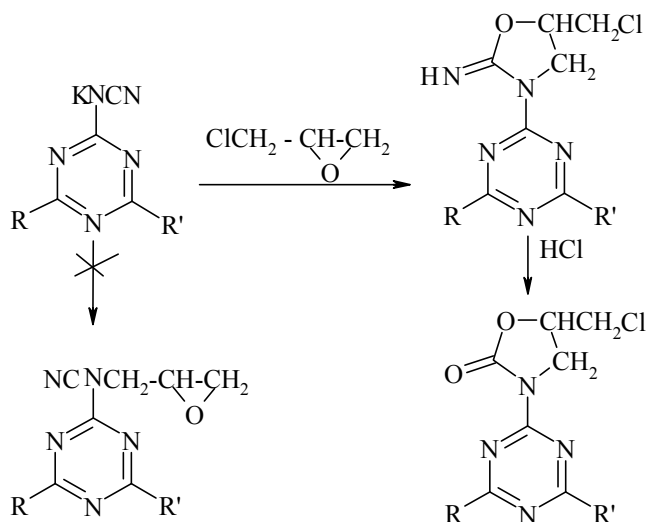


Калиевые соли цианамино-сим-триазинов с окисью этилена образуют иминооксазолидинил-сим-триазины, превращающиеся под действием соляной кислоты в оксопроизводные:



Косвенным доказательством образования промежуточных N-циано-N-оксиэтиламино-сим-триазинов является результат щелочного гидролиза N-циано-N-2-ацетоксиамино-сим-триазинов, приводящего также к образованию тех же соединений.

Эпихлоргидрин с калиевыми солями цианаминотриазинов реагирует аналогично окиси этилена с образованием иминохлорметилотксазолидинил-сим-триазинов, которые в кислой среде легко переходят в оксосоединения:



Таким образом в ходе изыскания новых биологически активных веществ-пестицидов и лекарственных средств осуществлены реакции гетероциклизации на основе функционально замещенных азинов (сим-триазина, пиримидина), в частности, их хлоралкокси (тио, amino)-, цианамидо-производных, краткий обзор которых был представлен в настоящем докладе.

Основное содержание настоящего доклада изложено в двух обзорных статьях, опубликованных в журнале "Химия гетероциклических соединений".

1. Довлатян В.В., ХГС, 1996, № 4, С. 435-445.
2. Довлатян В.В., ХГС, 1998, № 1, С. 17-40.

Фосфониевые реагенты для синтеза производных азотистых гетероциклов

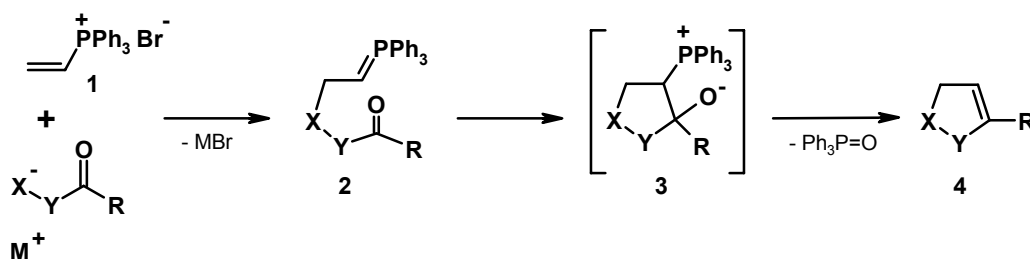
Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б.

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины
02094, Киев, ул. Мурманская, 1

Интенсивные поиски оригинальных реагентов для синтеза гетероциклических соединений, которые проводятся во многих научных центрах, несомненно обусловлены тем, что некоторые типы производных даже тривиальных гетероциклических систем все еще получаются с трудом или вообще недоступны.

В последние годы для таких синтезов, кроме обычных средств, начали применяться и специфические фосфониевые реагенты (ФОР). Однако синтетические возможности последних мало известны широкому кругу химиков-органиков и поэтому кажется целесообразным хотя бы кратко рассмотреть основные преимущества применения важнейших ФОР для синтеза производных азотистых гетероциклов.

Еще в 1964 г. Э. Швейцер [1] предложил использовать замечательный реагент – винилтрифенилфосфоний бромид (1) для таких циклоконденсаций:



Превращение (2) → (4) осуществляется в результате внутримолекулярной реакции Виттига, которая оказалась особенно важной для синтеза производных ряда сложных неароматических гетероциклических систем, что уже обобщено в нескольких обзорных статьях и монографиях [2-5]. Здесь же обратим основное внимание на другие ФОР, которые существенно отличаются по методологии применения от реагента Швейцера и пригодны для препаративных синтезов более разнообразных гетероциклических соединений как ароматической, так и неароматической природы. К ним следует отнести β-ацилвинилфосфониевые соли типа

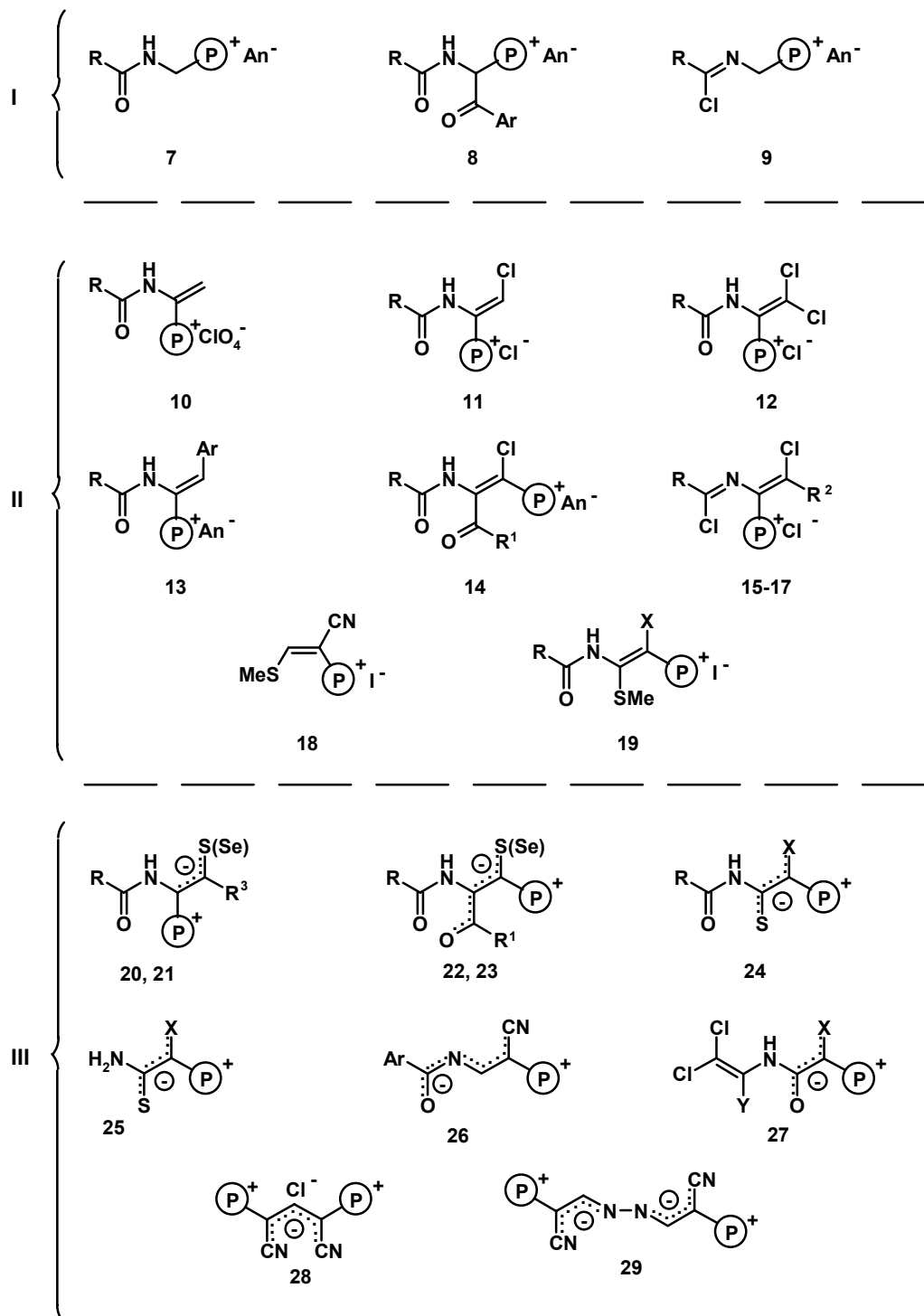
$\text{RCOCH=CH}^+\text{PPh}_3\text{Br}^-$ (5), исследованные Э. Збиралом и А. Домбровским [2, 3, 6], фосфакумулени-

лиды общей формулы $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}^-\text{C}=\text{X}$ (6), изученные Г. Бестманом с сотр. [7], фосфониевые илиды с

характерной группировкой $\text{>P}^+\text{C}^-\text{C}=\text{N}-$, синтезированные Л. Капуано и др. исследователями

[8], а также несколько десятков по-разному функционализированных ФОР, которые в течение последних 25 лет введены в синтетическую практику сотрудниками нашей лаборатории (см. схему 1). Важнейшие из этих ФОР содержат амидную группировку и могут быть разделены на три типа. К первому из них отнесены ациламинометилфосфониевые соли (7) и их производные (8, 9), а замещенные винилфосфониевые соли (10-19) с амидной или имидоилхлоридной группой представляют второй тип ФОР.

Схема 1 (см. обзоры [9,10] и важнейшие публикации [11-38])

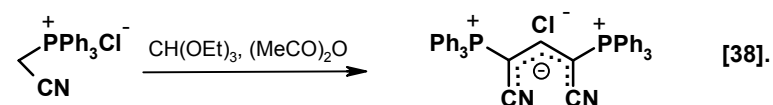
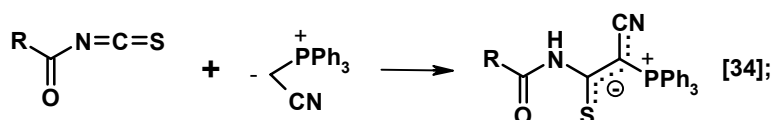
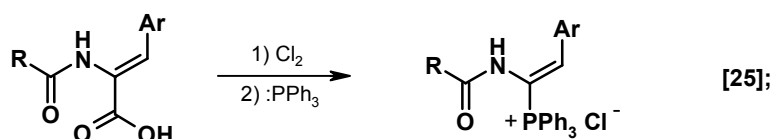
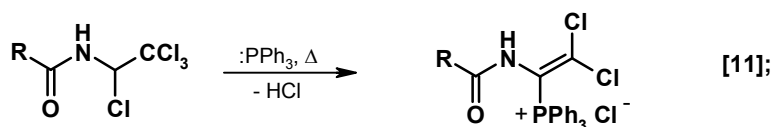


R = Alk, Ar, Ht и др.; R¹ = OAlk, NAlk₂; R² = H (15), Cl (16), Ar (17);

R³ = H, Ar, SAlk, SAR; X = CN, COOMe, CPh; Y = CN, SO₂Ar, PPh₃Cl⁺; (P) = PPh₃.

Кроме этого, обособлены мезомерные фосфониевые илиды или бетаины (**20-29**), которые модифицированы не только амидной группой, а и различными фрагментами, содержащими кратные связи: C=C, C=O, C=S, C=N, C≡N и т.п.

Большинство этих ФОР вполне доступны. Они синтезированы несложными способами, которые включают, в частности, взаимодействие трифенилфосфина с N-хлорметил- и N-полихлор-алкиламидами карбоновых кислот, а также модификацию полученных ранее фосфониевых реактантов различными нуклеофильными или электрофильными агентами, например:

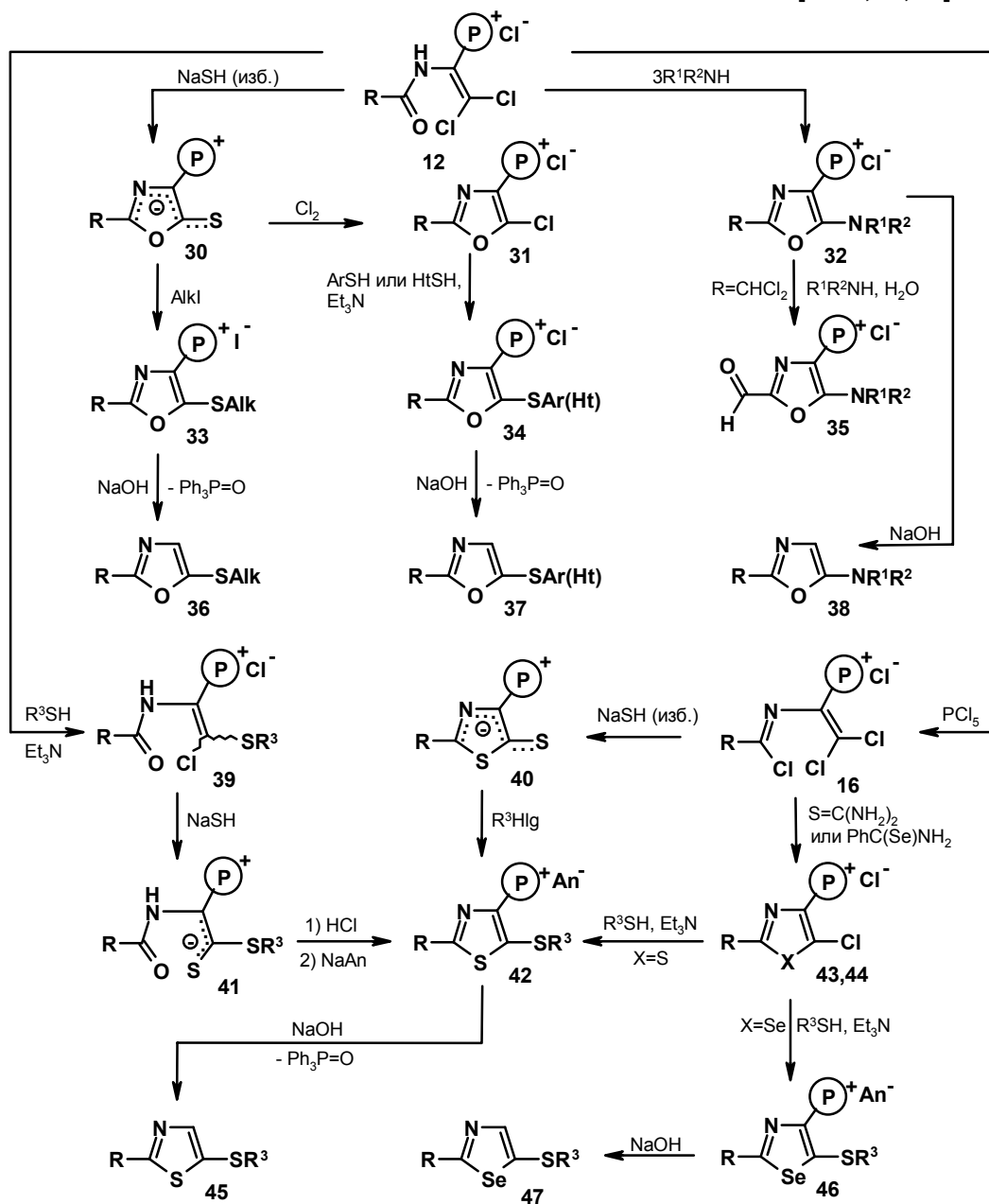


Основные подходы к синтезу ФОР (**7-29**) уже обобщены нами ранее [9, 10] и поэтому обратим основное внимание на гетероциклизацию с их участием.

За последние годы на основе ФОР с азотсодержащими группами удалось разработать препаративные синтезы многих новых производных оксазола, тиазола, селеназола, пиразола, имидазола, 1,2,4-триазола, тетразола, пиридина, пиримидина, s-триазина и ряда конденсированных систем. Как правило, различные гетероциклизации с участием ФОР протекают вполне направленно и нередко приводят к таким соединениям, которые трудно или невозможно получить по-другому. Для примера укажем на важную роль реагентов (**12**) в синтезах многих новых производных 5-меркапто-1,3-азолов, представленных на схеме 2.

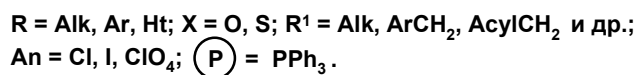
Каскадные превращения: (**12**)→(**30**)→(**33**)→(**36**), (**12**)→(**39**)→(**41**)→(**42**)→(**45**) и (**12**)→(**16**)→(**44**)→(**46**)→(**47**) оказались удобными общими подходами для введения алкилтио-, арилтио- и гетерилтиогрупп в положение 5 оксазольного, тиазольного или селеназольного кольца. В процессе этих превращений удалось осуществить щелочное расщепление ряда 1,3-азолил-4-фосфониевых солей (**33**, **34**, **42**, **46**), которое протекает вполне направленно в щелочной среде уже в мягких условиях. В результате трифенилфосфониевая группа в азольном кольце замещается атомом водорода.

Для введения серосодержащих заместителей в имидазольное кольцо удалось с успехом использовать оригинальные реагенты (**9**). Цепочка превращений (**9**)→(**49**)→(**51**)→(**57**)→(**60**), представленная на схеме 3, – уникальный подход для введения по-разному замещенных



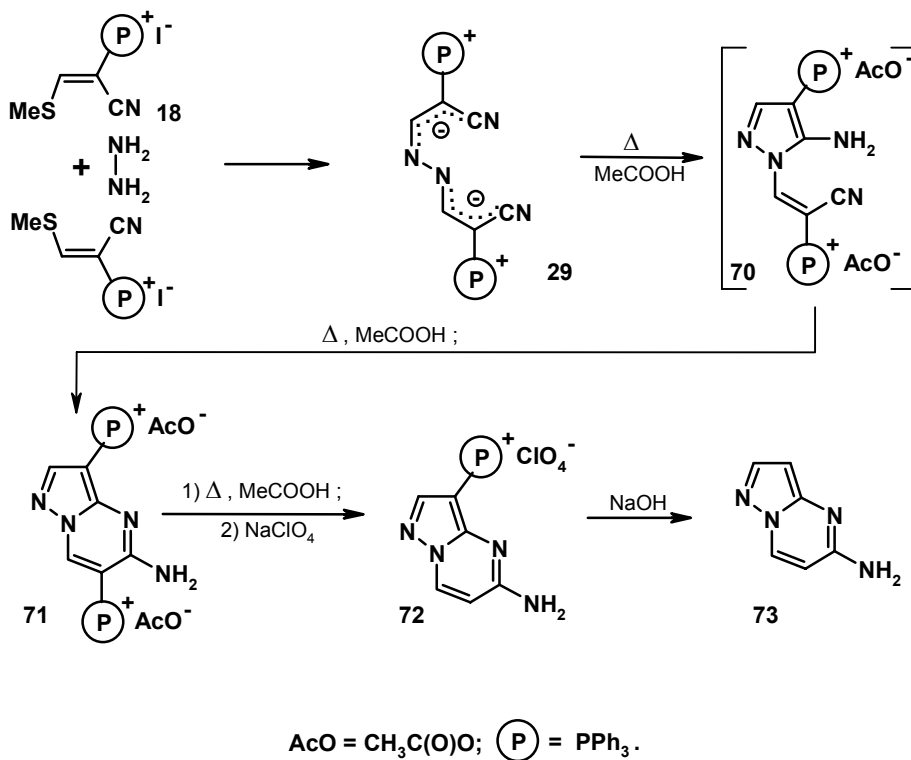
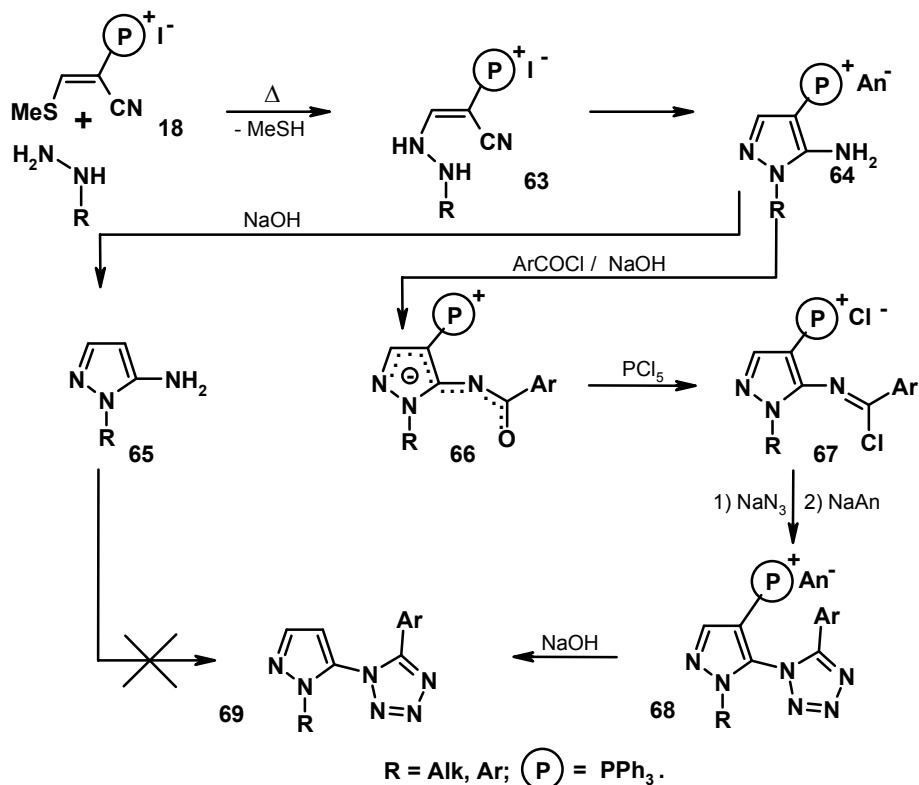
R = H, Alk, Ar, Ht, AlkO, Alk₂N и др.;
R¹R²N = AlkNH, ArNH, Alk₂N, H₂NNH и др.
R³ = Alk, Ar, Ht; X = S, Se;
An = Cl, I, ClO₄; (P) = PPh₃.

меркаптогрупп в положение 5 N¹-алкилимидазольного фрагмента. Этот процесс, как впрочем и подобный каскад превращений **(49)**→**(53)**→**(56)**→**(59)**→**(62)**→**(57)** – яркий пример полезного применения методологии “Umpolung”, в которой своеобразную роль играет фосфониевая группа, обеспечивающая альтернантное изменение химической природы субстратов на каждой стадии. Несмотря на мезомерный характер промежуточных фосфониевых илидов **(54-56)**, они вполне



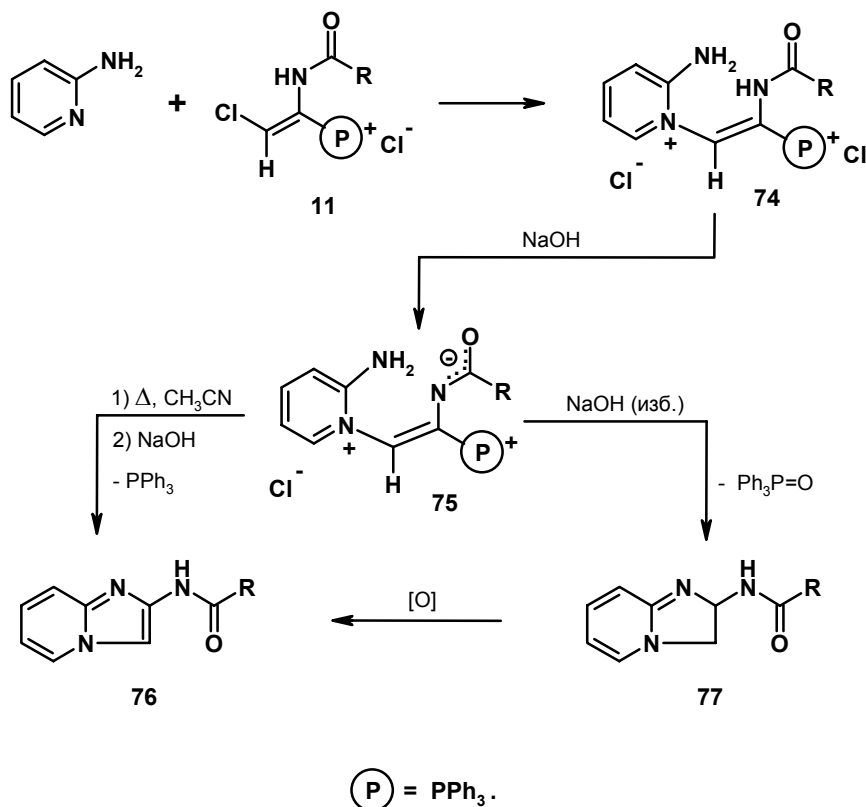
На основе доступных ФОР, кроме многих замещенных 1,3-азолов, удалось синтезировать и ряд интересных производных пиразола, а также пиразоло[1,5-а]пиримидина (см. схему 4).

Схема 4 [35]



Заметим, что введение фосфониевой группы в положение 4 хорошо известных 5-аминопиразолов существенно изменяет их свойства и открывает путь к оригинальным фосфоросодержащим реактантам (**64**, **66**, **67**, **70**, **71**), которые можно использовать в синтезах новых производных пиразола и его конденсированных аналогов, не содержащих фосфора. Для дефосфорилирования применялась не только обычная обработка щелочью [см. превращения: (**64**)→(**65**), (**68**)→(**69**) и (**72**)→(**73**)], но и кислотное расщепление связи C-P типа (**71**)→(**72**).

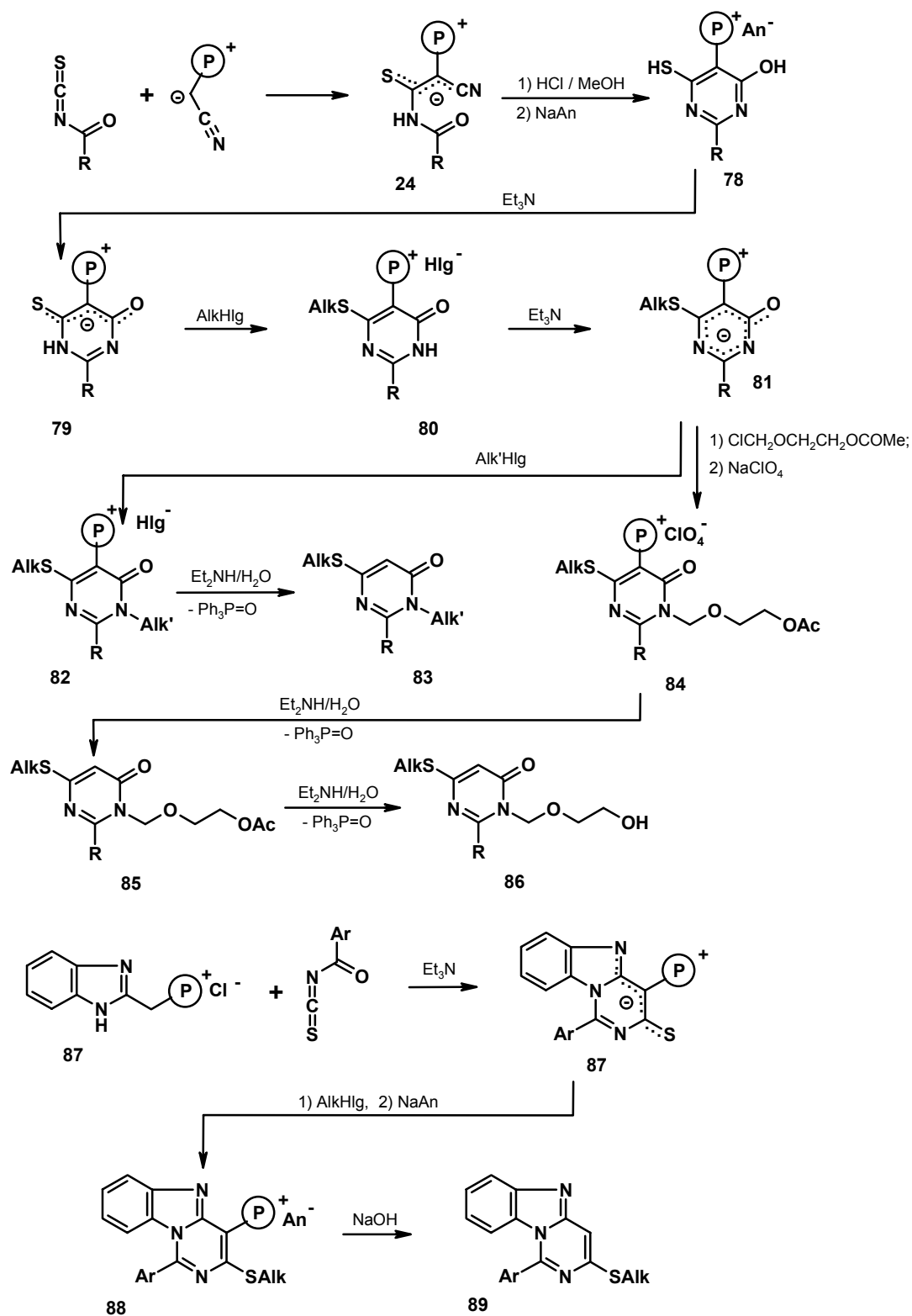
Как правило, расщепление различных фосфониевых соединений в щелочной и кислотной средах приводит к образованию трифенилфосфиноксида, но в некоторых случаях [20] возможно элиминирование и трифенилфосфина:



Таким образом, один и тот же фосфониевый субстрат (**75**) оказался пригодным для получения не только 2-ациламиноимидазо[1,2-*a*]пиридинов (**76**), но и их 2,3-дигидропроизводных (**77**), что особенно важно в препаративном отношении.

Заметим, наконец, что доступные стабилизированные фосфониевые илиды (**24**) удалось использовать, как показано на схеме 5, для синтеза целого ряда новых производных пиримидина. Все стадии превращения (**78**)→(**83**) протекают вполне направленно, что обусловлено высокой региоселективностью алкилирования мезомерных фосфониевых илидов (**79**) и (**81**). Направление алкилирования последних надежно установлено при помощи рентгеноструктурных исследований. Этот подход оказался пригодным не только для получения ряда несложных представителей пиримидиновых оснований (**83**), но и соответствующих аналогов ациклических нуклеозидов [см. цепочку превращений (**84**)→(**85**)→(**86**) на схеме 5].

Схема 5 [33,34, 39]



Таким образом, даже беглое рассмотрение циклоконденсаций на основе ФОР с азотсодержащими группировками показывает их значительную ценность для препаративных синтезов множества новых производных важнейших азотистых гетероциклов. Основные преимущества т.н. фосфониевых синтезов гетероциклических соединений обусловлены такими факторами:

- 1) многие ФОР вполне доступны, удобны в работе и пригодны для разнообразных региоселективных циклоконденсаций, протекающих, как правило, более направленно, чем с подобными агентами, не содержащими фосфора;
- 2) продукты таких гетероциклизаций чаще всего легко выделяются в индивидуальном состоянии без применения хроматографии, что связано с их ионной природой;
- 3) важную роль в этих синтезах играют стабилизированные фосфониевые илidy типа $\text{Het}-\text{P}^{\oplus}\text{Ph}_3$, которые незаменимы для направленной модификации гетерильных фрагментов;
- 4) дефосфорилирование ряда фосфониевых производных гетероциклических систем легко осуществляется при помощи щелочного или кислотного расщепления, а также реакции Виттига;
- 5) на основе ФОР удастся синтезировать такие типы производных азотистых гетероциклов, которые трудно или чаще всего невозможно получить традиционными способами.

Все эти замечательные особенности ФОР способствуют существенному расширению сферы их применения в синтетическом аппарате химии гетероциклов. Однако следует все же отметить, что использование не очень дешевых ФОР в сложных многостадийных синтезах особенно оправдано в тех случаях, которые приводят к полезным микротонажным препаратам высокой стоимости.

1. E.E. Schweizer, *JACS*, **86**, № 13, p.2744 (1964).
2. E. Zbiral, In: *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis* / Ed. Cadogan J.I.C. – London: Academic Press, 1979, p. 223-268.
3. M. Heron, *Heterocycles*, **41**, № 10, p. 2357-2386 (1995).
4. A.W. Johnson. *Ylides and Imines of Phosphorus*. – N.Y.: John Wiley, 1993, 587 p.
5. O.I. Kolodiaznyi. *Phosphorus Ylides: Chemistry and Application in Organic Synthesis*. - N.Y.: John Wiley, 1999, 555 p.
6. А.В. Домбровский, М.И. Шевчук, Г.В. Гринев. *Химия и применение фосфорорганических соединений*, труды IV конференции. – М.: Наука, 1972, с. 274-279.
7. H.J. Bestmann, *Angew. Chem.*, **89**, № 6, S. 361-376 (1977).
8. L. Capuano, S. Drescher, V. Huch, *Liebigs Ann. Chem.*, № 4, S. 331-334 (1991).
9. Б.С. Драч, *ХГС*, № 6, с. 723-735 (1989).
10. Б.С. Драч, В.С. Броварец, О.Б. Смолий. *Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов*. – Киев: Наукова думка, 1992, 174 с.
11. Б.С. Драч, Э.П. Свиридов, А.В. Кирсанов, *ЖОХ*, **45**, № 1, с. 12-16 (1975).
12. О.П. Лобанов, А.П. Мартынюк, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **50**, № 10, с. 2248-2257 (1980).
13. В.С. Броварец, О.П. Лобанов, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **53**, № 9, с. 2015-2020 (1983).
14. В.С. Броварец, О.П. Лобанов, Т.К. Виноградова, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **54**, № 2, с. 288-301 (1984).
15. О.Б. Смолий, В.С. Броварец, В.В. Пироженов, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **58**, № 11, с. 2465-2471 (1988).
16. О.Б. Смолий, В.С. Броварец, В.В. Пироженов, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **58**, № 12, с. 2635-2643 (1988).
17. О.Б. Смолий, В.С. Броварец, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **59**, № 8, с. 1766-1768 (1989).
18. В.С. Броварец, О.Б. Смолий, С.И. Вдовенко, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **60**, № 3, с. 566-574 (1990).
19. В.В. Кург, В.С. Броварец, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **61**, № 4, с. 874-879 (1991).
20. В.В. Кург, О.Б. Смолий, В.С. Броварец, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **63**, № 3, с. 642-647 (1993).
21. В.С. Броварец, В.В. Кург, О.П. Степко, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **62**, № 4, с. 822-826 (1992).
22. В.С. Броварец, В.В. Кург, Т.К. Виноградова, О.Б. Смолий, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **62**, № 5, с. 1084-1088 (1992).
23. В.С. Броварец, Р.Н. Выджак, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **62**, № 6, с. 1423-1425 (1992).
24. В.С. Броварец, Р.Н. Выджак, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **63**, № 1, с. 80-86 (1993).

25. В.С. Броварец, Р.Н. Выджак, Т.К. Виноградова, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **63**, № 1, с. 87-92 (1993).
26. В.С. Броварец, Р.Н. Выджак, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **63**, № 5, с. 1053-1057 (1993).
27. О.Б. Смолий, С.Я. Панчишин, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **63**, № 5, с. 1184-1185 (1993).
28. L. Van Meervelt, R.N. Vydzhak, V.S. Brovarets, N.I. Mishchenko, B.S. Drach, *Tetrahedron*, **50**, № 6, p. 1889-1898 (1994).
29. В.С. Броварец, К.В. Зюзь, Р.Н. Выджак, Т.К. Виноградова, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **64**, № 10, с. 1642-1651 (1994).
30. В.С. Броварец, Р.Н. Выджак, А.Н. Чернега, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **64**, № 6, с. 955-960 (1994).
31. О.Б. Смолий, С.Я. Панчишин, Е.А. Романенко, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **65**, № 4, с. 583-586 (1995).
32. В.С. Броварец, К.В. Зюзь, Е.А. Романенко, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **65**, № 12, с. 1972-1978 (1995).
33. О.Б. Смолий, Д.Б. Шахнин, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **65**, № 7, с. 1225 (1995).
34. L. Van Meervelt, O.B. Smolii, N.I. Mishchenko, D.B. Shakhnin, E.A. Romanenko, B.S. Drach, *Tetrahedron*, **52**, № 26, p. 8835-8852 (1996).
35. О.Б. Смолий, С.Я. Панчишин, Л.В. Будник, Е.А. Романенко, *ЖОХ*, **67**, № 3, с. 391-394 (1997).
36. О.Б. Смолий, С.Я. Панчишин, Л. Ван Меервельт, Н.И. Мищенко, Е.А. Романенко, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **68**, № 4, с. 585-591 (1998).
37. О.Б. Смолий, С.Я. Панчишин, Е.А. Романенко, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **69**, № 10, с. 1652-1656 (1999).
38. О.Б. Смолий, Е.С. Ребец, Д.Б. Шахнин, Б.С. Драч, *ЖОХ*, **65**, № 4, с. 700 (1995).
39. Д.Б. Шахнин. *Фосфониевые производные пиримидиновых оснований в синтезе ациклических аналогов нуклеозидов*. Автореф. дис. канд. хим. наук. Киев, 2000, 19 с.

Морские алкалоиды: химия и фармакология

Еляков Г.Б., Радченко О.С.,
Баланева Н.Н., Новиков В.Л.

ГУ Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН
690022, Владивосток, просп. 100-летия Владивостока, 159

Среди широкого круга вторичных метаболитов различного происхождения, изучаемых в ТИБОХ ДВО РАН с начала 60-х годов прошлого века, морским алкалоидам уделяется значительное внимание. Их интенсивное исследование началось примерно 20 лет назад, и к настоящему времени в арсенале достижений института насчитывается несколько десятков уникальных по своей структуре морских алкалоидов, выделенных в подавляющем большинстве случаев из губок и асцидий. Некоторые из этих алкалоидов получены впервые. Выделенные морские алкалоиды демонстрируют удивительное структурное разнообразие: от моно- до гексациклических структур, образованных пиррольными, пиридиновыми, имидазольными, пиразольными циклами и хинолиновыми, индольными и акридиновыми системами циклов, аналогов которым нет среди наземных алкалоидов. Найдено также несколько алкалоидов, у которых атом азота не входит в гетероциклическую систему.

Морские алкалоиды не нашли пока практического применения, но представляют очень перспективную для использования в медицине группу соединений. Большинство из изученных нами морских алкалоидов проявило (помимо антимикробной) очень высокую цитотоксическую, противоопухолевую и ферментингибирующую активность, что, в общем, не типично для наземных алкалоидов. Найдены соединения, которые по уровню своей активности относятся к группе суперцитотоксинов, представляющих большой интерес для химиотерапии злокачественных опухолей.

Для обеспечения практической доступности ряда морских алкалоидов разработаны относительно простые и в большинстве случаев эффективные подходы к полным синтезам поликарпина, метаболита асцидии *Polyscarpa aurata*, доримидазола А, метаболита голожаберного моллюска *Notodoris gardineri*, фаскаплизина, метаболита губки *Fascaplysinopsis sp.*, веронгиахинола, метаболита губки *Verongia cauliformis*, 5-метилиндола-4,7-хинона, метаболита гастропод *Drupella fragum*, а также родственных им соединений. Рассматриваются, кроме того, результаты исследований по синтезу плакинидина С, метаболита губки *Plakortis sp.*, и арноаминов А и В, метаболитов асцидии *Cystodytes sp.*

Исследования количественных соотношений "структура-активность" (свойство) в ряду азотсодержащих гетероциклических соединений

Зефилов Н.С., Палюлин В.А.

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет
119899, Москва, Ленинские горы*

Разработка методов, ориентированных на надежное предсказание как физико-химических свойств, так и биологической активности новых, еще не синтезированных соединений, и на дизайн новых соединений с заданными свойствами и определенной биологической активностью, может рассматриваться в качестве одной из важнейших проблем современной химической науки. Эта область исследований получила наименование QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) и QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships). В настоящее время в этой области существуют многочисленные подходы и методы, которые позволяют предсказывать разнообразные свойства химических соединений и проводить генерацию и дизайн новых структур с требуемыми свойствами. В данной статье будут рассмотрены основные принципы этих методов, развиваемые нами новые подходы и их применение для предсказания свойств и биологической активности гетероциклических соединений.

Для проведения исследований QSAR/QSPR необходимы исходные данные – набор химических структур с известными значениями свойств или активностей. Методы QSAR/QSPR применимы к огромному числу свойств и, что особенно важно, к свойствам, которые не могут быть вычислены с использованием других подходов.

Для того чтобы найти соотношения между свойством/активностью органических соединений и их структурой, необходимо представить химические структуры в численном виде. Такие численные характеристики получили наименование дескрипторов молекулярной структуры. Для моделирования какого-либо свойства важно отразить в значениях дескрипторов структурные особенности, определяющие это свойство. В последние десятилетия для этой цели были предложены тысячи различных дескрипторов, включая топологические индексы, характеризующие связность, разветвленность, форму молекул, физико-химические индексы, учитывающие распределение зарядов, электроотрицательности, потенциалы ионизации, липофильность, молекулярную поверхность и объем, дескрипторы заместителей, фрагментные дескрипторы и др.

На первом этапе исследования QSAR необходимо вычислить дескрипторы для всех структур в имеющейся базе данных "структура-свойство/активность". Это позволяет заменить поиск соотношений "структура-свойство/активность" анализом соотношений "дескрипторы-свойство/активность". Таким образом, на следующем этапе исследований получают уравнения вида (1), которые фактически являются схемами для расчета различных свойств органических соединений:

$$A = k_1 D_1 + k_2 D_2 + \dots + k_N D_N + K, \quad (1)$$

где D_i – значения дескрипторов молекулярной структуры, k_i , K – коэффициенты, найденные с использованием статистических методов. Следует отметить, что модельные уравнения обычно включают не все вычисленные дескрипторы, а лишь немногие из них, выбранные с помощью специально разработанных статистических процедур (как правило, число дескрипторов в уравнении должно быть по крайней мере в 5-10 раз меньше, чем число соединений в базе данных). Область применимости построенных моделей зависит как от их качества с точки зрения статистики, так и от представительности базы данных, использованной для их построения. Очень часто модели строятся на основе баз данных, включающих от нескольких десятков до нескольких сотен соединений, принадлежащих к довольно узкому классу. Очевидно, что такие модели хотя и обеспечивают достаточно точные предсказания для данного класса, но для иных классов

соединений будут не применимы. Однако для некоторых свойств модели базируются на данных для тысяч соединений различных классов и такие модели могут уже использоваться для предсказания свойств соединений, принадлежащих практически любому классу.

В процессе моделирования важно контролировать прогностическую способность построенных моделей. Для реализации такого контроля есть несколько подходов. Один из наиболее надежных - разделение исходной базы данных "структура-свойство/активность" на обучающую выборку, используемую для построения моделей, и контрольную (обычно включающую 10-20% соединений из исходной базы данных). Последняя необходима для независимого контроля предсказательной способности моделей. Такой подход позволяет в большинстве случаев избежать случайных корреляций (следует отметить, что случайные корреляции легко получить при малом размере обучающей выборки и большом числе дескрипторов, рассчитанных для каждой структуры).

Кроме рассмотренного типа моделей, основанных на множественном линейном регрессионном анализе, широко используются и другие методы, среди которых следует особо выделить метод PLS (Partial Least Squares) и искусственные нейронные сети.

Следующий этап исследований QSAR заключается в генерации и дизайне новых структур с заданными свойствами/активностью на базе построенных моделей "структура-свойство/активность". Для этой цели был разработан ряд методов и компьютерных программ. Один из эффективных подходов заключается в генерации тысяч структур, принадлежащих к определенному классу, предсказании для них активности/свойства на основе моделей, ориентированных на структуры этого класса, автоматической селекции структур с требуемыми значениями активности/свойства, анализе их синтетической доступности и последующем синтезе и испытаниях. Процесс создания новых соединений обычно носит итерационный характер: после синтеза и экспериментальных исследований по крайней мере 15-20 соединений проводятся исследования QSAR, затем конструируются новые структуры, осуществляется их синтез, тестирование, вновь проводятся исследования QSAR с учетом данных для новых соединений и т.д.

Описанная методология используется для моделирования как биологической активности, так и физико-химических свойств органических соединений, хотя в первом случае также хорошо себя зарекомендовали и методы, учитывающие взаимодействие органических молекул с биомолекулами.

Рассмотрим примеры моделирования физико-химических свойств и биологической активности для гетероциклических соединений.

В начале 90-х годов нами были разработаны компьютерная программа ЭММА (эффективное моделирование молекулярной активности) и генератор химических структур [1]. Эти программы позволяют выполнять все этапы исследований QSAR/QSPR - от построения моделей структура-свойство ("структура-активность") до генерации и автоматической селекции новых структур с необходимыми свойствами/активностью. В последние годы для этих целей был создан новый мощный пакет компьютерных программ, основанный на искусственных нейронных сетях [2, 3].

Модели "структура-свойство" могут включать различные дескрипторы молекулярной структуры. Иногда можно выбрать единственный дескриптор, который обеспечит хорошее качество прогнозирования свойства, однако в большинстве случаев хорошие модели включают несколько дескрипторов. В качестве примера первой ситуации можно привести сольватационный топологический индекс [4, 5]. Уравнение, включающее этот индекс и квадрат дипольного момента, описывает энтальпию испарения 528 органических соединений, принадлежащих к различным классам (исключая соединения, образующие ассоциаты) с точностью >2 кДж/моль (обычно это соответствует точности эксперимента):

$$\Delta H_{\text{evap}} \text{ (kJ/mol)} = 4,13 + 9,52 \chi^s + 0,827 \mu^2$$

$$n = 528, r = 0,9892, s = 1,97.$$

Применение метода QSPR для прогнозирования свойств можно продемонстрировать на многочисленных примерах. Хорошие результаты были получены для предсказания чувствительности энергоемких соединений к удару (включая азот- и кислородсодержащие гетероциклы) [6]. Интересные результаты были получены при моделировании взаимосвязи между

свойствами шинных резин и структурой гетероциклических ускорителей вулканизации [7]. (До наших исследований какие-либо подходы к вычислению таких свойств вообще отсутствовали.)

Липофильность органических соединений (характеризующая транспорт веществ через биомембраны) может рассматриваться как одно из важнейших свойств при конструировании лекарств и в токсикологии. Нами были существенно доработаны существующие расчетные схемы [8], что позволило создать компьютерную программу SANALOGP [9], которая является одной из самых точных в мире для вычисления липофильности [10], особенно для гетероциклических соединений.

Методология QSAR широко используется для предсказания биологической активности химических соединений. Это важно как при разработке новых биоактивных веществ, так и для предсказания возможных побочных эффектов. В качестве примера можно привести моделирование мутагенности для ряда карбо- и гетероциклических соединений с использованием квантовохимических дескрипторов [11]. Применение фрагментных дескрипторов позволило нам построить модель для предсказания противоопухолевой активности (характеризуемой ILS – увеличением продолжительности жизни в тестах P388 *in vivo*) для ряда замещенных индолов, хинолинов и пиридинов. Предсказанные значения ILS достаточно хорошо соответствовали экспериментальным и позволили найти активные структуры [13].

Другой пример связан с антикоксидными веществами, имеющими большое значение для ветеринарии. Антикоксидная активность замещенных триазиндионов может быть предсказана с помощью фрагментных дескрипторов [12], однако применение метода анализа топологии молекулярного поля (MFTA), основанного на молекулярных суперграфах и использовании локальных физико-химических дескрипторов, позволило построить модели еще лучшего качества [14].

Метод MFTA [14, 15] был специально ориентирован на предсказание биологической активности, он широко применяется в наших исследованиях и уже показал хорошие результаты для различных рядов биоактивных азотсодержащих гетероциклических соединений. В сочетании со структурным генератором он позволяет конструировать новые высокоактивные структуры. Метод MFTA успешно использовался для моделирования: противоопухолевой активности в ряду замещенных инденохинолинов [16]; активности фенотиазинов и тиоксантенов [15], устраняющей множественную лекарственную устойчивость опухолей; анти-ВИЧ активности замещенных бензилпиримидинов [15].

Важным направлением будущих разработок в области QSAR является применение методологии искусственных нейронных сетей (ИНС). ИНС могут быть обучены для предсказания необходимых свойств не только на основе дескрипторов [17], но и на базе одних лишь структурных формул органических соединений [2, 18]. Обычно нейронные сети для QSAR/QSPR включают входной слой нейронов (который получает рассчитанные значения дескрипторов), промежуточный слой и выходной слой нейронов, соответствующих прогнозируемым свойствам. В результате обучения ИНС с использованием базы данных "структура-свойства/активность" происходит оптимизация параметров нейронной сети таким образом, чтобы в результате преобразования значений дескрипторов получались наиболее точные значения свойств/активности. Нейросетевые модели могут воспроизводить нелинейные зависимости и обеспечивают лучшую точность прогнозирования свойств по сравнению с множественной линейной регрессией.

ИНС успешно применялись для предсказания различных свойств органических соединений: температур кипения, плотности, липофильности и др.

В последние годы была разработана специальная архитектура нейронной сети для прямых корреляций структуры (представленной матрицей смежности) со свойствами без предварительного вычисления дескрипторов [2]. Такая ИНС может рассматриваться как сеть нейросетей и включает сенсорное поле, набор "глаз", считывающих характеристики атомов и связей, и "мозг", анализирующий информацию, поступающую от "глаз" и выявляющую зависимости структура-свойства [2]. Такие нейронные сети использовались как для моделирования физико-химических свойств, так и некоторых видов биоактивности [2].

Для предсказания биологической активности гетероциклических соединений широко применяются и подходы, учитывающие пространственное строение молекул. В настоящее время

существует большое число компьютерных программ, основанных на таких методах и ориентированных на рабочие станции. В тех случаях, когда известна структура биологической мишени (например, сайт связывания рецептора, который представляет собой сложную белковую молекулу), используются программы для дизайна лигандов, оптимально связывающихся с мишенью. В случае неизвестных биомишеней анализ ряда лигандов может позволить сделать заключения о возможном строении биомишени, что может быть использовано для конструирования новых активных структур. Существуют также компьютерные программы для выявления пространственных фармакофоров (групп атомов, которые определенным образом расположены в пространстве во всех активных структурах и обеспечивают связывание с рецептором), программы для построения моделей, основанных на пространственном наложении структур и сравнительном анализе молекулярного поля (CoMFA), и др. Все перечисленные подходы используются главным образом при создании новых лекарств и других биологически активных веществ.

Особое значение имеют подходы, которые включают моделирование пространственной структуры белковых молекул. Они позволяют воспроизводить трехмерные структуры биомишеней и использовать их для дизайна новых лигандов. Такие методы были успешно использованы нами для моделирования ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов [19], которые могут служить мишенями при лечении нейродегенеративных заболеваний. В качестве примера на рисунке приведена молекулярная модель канала NMDA-рецептора, которая позволила сконструировать новые активные аналоги МК-801.

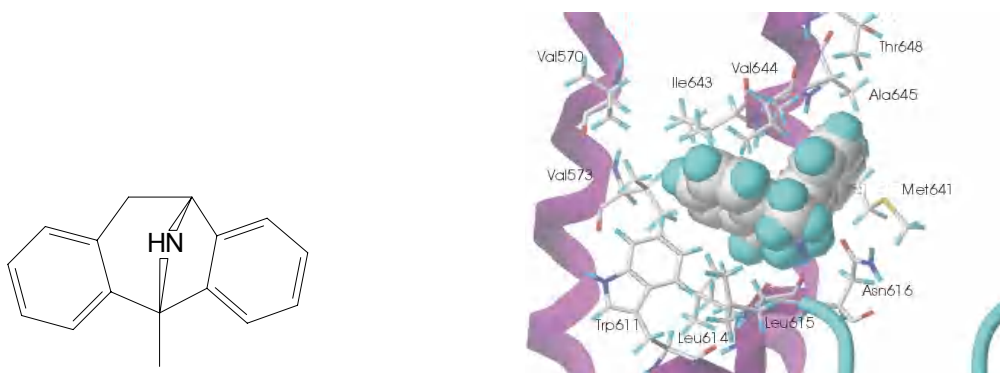


Рисунок. (+)-МК-801 и его докинг в фенциклидиновый сайт канала NMDA- рецептора.

В заключение следует отметить, что в данной статье приведено лишь небольшое число примеров применения QSAR/QSPR и молекулярного моделирования. Эти методы являются достаточно универсальными и позволяют успешно моделировать многие свойства и биологическую активность химических соединений, включая различные классы гетероциклов.

1. S.S. Tratch, O.A. Lomova, D.V. Sukhachev, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **32**, 130-139 (1992).
2. I.I. Baskin, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **37**, 715-721 (1997).
3. N.M. Halberstam, I.I. Baskin, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, *Int. Symp. CACR-96*, Book of Abstracts, p. 37-38. Moscow, 1996.
4. I.S. Antipin, N.A. Arslanov, V.A. Palyulin, A.I. Konovalov, N.S. Zefirov, *Dokl. Akad. Nauk.*, **316**, 925-927 (1991).
5. I.S. Antipin, N.A. Arslanov, V.A. Palyulin, A.I. Konovalov, N.S. Zefirov, *Dokl. Akad. Nauk.*, **331**, 173-176 (1993).
6. D.V. Sukhachev, T.S. Pivina, V.A. Shlyapochnikov, E.A. Petrov, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, *Dokl. Akad. Nauk.*, **328**, 188-189 (1993).
7. S.M. Kavun, D.E. Petelin, V.A. Palyulin, I.I. Baskin, Yu.M. Genkina, I.G. Tsybko, N.S. Zefirov, *Dokl. Akad. Nauk.*, **333**, 189-192 (1993).

8. D.E. Petelin, N.A. Arslanov, A.S. Khamin, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, *Dokl. Akad. Nauk.*, **340**, 509-513 (1995).
9. N.A. Arslanov, D.E. Petelin, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, *Int. Symp. on Lipophilicity in Drug Research and Toxicology*, Abstracts, p. 51, Lausanne, 1995.
10. R. Mannhold, G. Cruciani, K. Dross, R. Rekker, *J. Comp.-Aided Mol. Design*, **12**, 573-581 (1998).
11. I.I. Baskin, I.K. Lyubimova, S.K. Abilev, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, *Dokl. Akad. Nauk.*, **339**, 106-108 (1994).
12. N.S. Zefirov, D.E. Petelin, V.A. Palyulin, J.W. McFarland, *Dokl. Akad. Nauk.*, **327**, 504-508 (1992).
13. N.S. Zefirov, S.O. Bachurin, A.S. Khamin, E.G. Kiseleva, S.G. Klochkov, V.A. Palyulin, S.E. Tkachenko, *11th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships*, Abstracts, p. P-32.A, Lausanne, September 1-6, 1996.
14. N.S. Zefirov, V.A. Palyulin, E.V. Radchenko, *Dokl. Akad. Nauk.*, **352**, 630-633 (1997).
15. V.A. Palyulin, E.V. Radchenko, N.S. Zefirov, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**, 659-667 (2000).
16. A.S. Khamin, V.A. Palyulin, S.E. Tkachenko, N.S. Zefirov, *11th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships*, Abstracts, p. P-22.A, Lausanne, September 1-6, 1996.
17. I.I. Baskin, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, *Dokl. Akad. Nauk.*, **332**, 713-716 (1993).
18. I.I. Baskin, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, *Dokl. Akad. Nauk.*, **333**, 176-179 (1993).
19. I.I. Baskin, M.S. Belenikin, E.V. Ekimova, G. Costantino, V.A. Palyulin, R. Pellicciari, N.S. Zefirov, *Dokl. Akad. Nauk.*, **374**, 347-351 (2000).

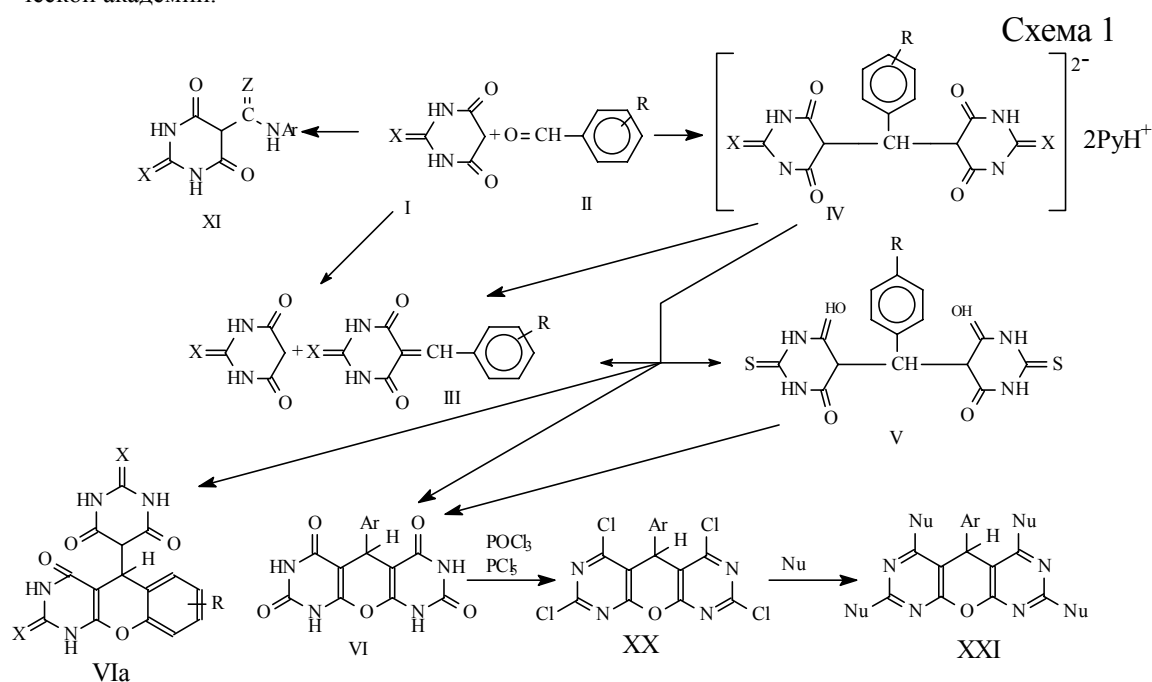
Новые превращения гетероазинов как путь создания биологически активных азолов и азинов

Ивин Б.А.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14

Среди множества гетероциклов особое значение имеют азины и конденсированные с ними системы. Это обусловлено многими причинами как практического, так и теоретического характера. Особое внимание уделялось замещенным пиримидинам, в частности, из-за участия многих из них в биохимических процессах в организме. Широко известны и биологически активные, конденсированные трициклические пиримидинсодержащие системы. Аналоги оксооксипиримидинов, в которых один из атомов азота заменен атомом кислорода (оксазины) или серы (тиазины), изучены значительно меньше. Наибольшее число публикаций о способах получения и химических превращениях относится к гидрированным оксо- и диоксо-1,3-тиазинам, а то, что известно для псевдоароматических диоксо-1,3-тиазинов, свидетельствует об их необычных химических и биологических свойствах. 1,3-Тиазиновый цикл входит в состав многих биологически активных веществ природного происхождения (например, цефалоспорины, антибиотики). Близость геометрических параметров 4-гидрокси-6-оксо-1,3-тиазинов и природных пиримидинов и существенное отличие их электронной структуры позволяют надеяться на использование их в качестве антиметаболитов. С другой стороны, известные примеры превращений таких тиазиндионов под действием нуклеофилов дают основание рассчитывать на взаимодействие их с разнообразными биосубстратами *in vivo*. Химическая реакционная способность этих соединений почти не изучена. Данные о составе таутомерной смеси и о строении преобладающего таутомера в разных агрегатных состояниях и растворах отсутствуют или являются спорными. Имеются лишь отрывочные сведения о способах получения 1,3-тиазиндионов, не позволяющие судить о границах их применения.

Цель работы состояла в поиске новых биологически активных веществ среди гидроксиоксопроизводных пиримидинов, 1,3-тиазинов и продуктов их химических превращений, в том числе конденсированных систем. Ниже представлены некоторые результаты исследований, проводимых на кафедре органической химии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии.

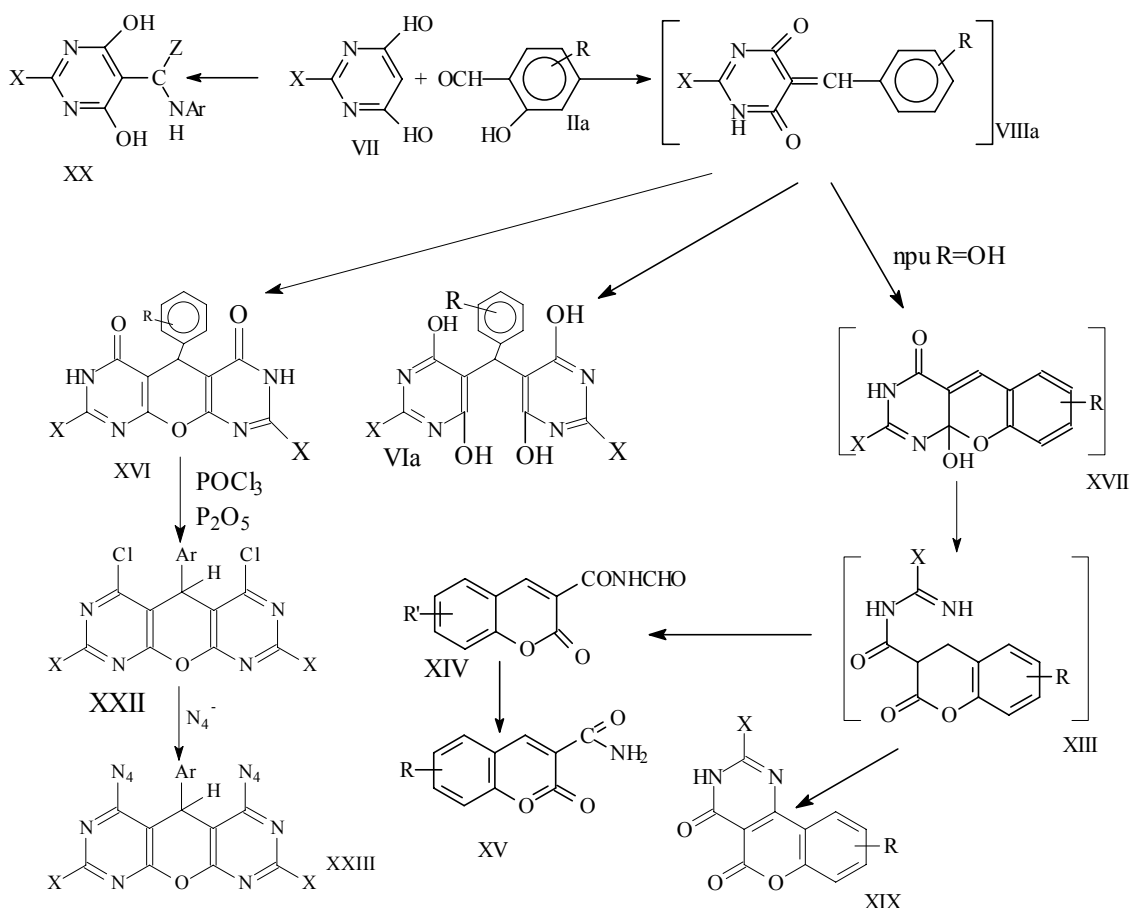


Конденсация эфиров амидов, нитрилов малоновой кислоты, их фосфоаналогов (эфиры фосфорилюксусной и метилendifосфоновой кислот) и циклических уреидов малоновой кислоты (барбитуровой кислоты и ее 2-тио- и 2-селено-аналогов) с ароматическими альдегидами по Кновенагелю приводят к образованию соответствующих арилиденовых производных (например, III).

Качественно, по увеличению реакционной способности их можно расположить в следующий ряд: барбитуровые кислоты > малоновый эфир > эфиры диалкосифосфорилюксусной кислоты > эфиры метилendifосфоновой кислоты. Решающим фактором является их СН-кислотность. В то же время 2-замещенные 4,6-дигидроксиимидины, аналоги барбитуровых кислот с одновалентным заместителем у C², при действии алифатических и ароматических альдегидов превращаются в бис(4,6-дигидроксиимидин-5-ил)метаны (VIa) (схема 2). При проведении реакции в присутствии дегидратирующих агентов кроме вышеупомянутых соединений образуются производные малоизученных пирано[2,3-d:6,5-d']дипиридинов (XVI) - продукты их внутримолекулярной циклизации. Последние могут быть получены с хорошими выходами нагреванием биспиридинилметанов (IVa) в смеси AcOH/Ac₂O.

Особое место среди ароматических альдегидов занимают вещества, имеющие нуклеофильные группировки в *o*-положении к карбонильной группе. Так, реакция салицилового альдегида с барбитуровой кислотой при 20°C приводит к 2H-бензо[b]-пирано(6,5-d)пиримидин-2,4-(3H)диону, а при нагревании к 5-(2,4,6-триоксо-гекса-гидропиримидин-5-ил)-5H-5-бензо-[b]пирано(6,5-d)пиримидин-2,4(1H, 3H)-диону (VIa, схема 1) из-за участия двух молекул барбитуровой кислоты.

Схема 2



4,6-Дигидроксипиримидин с салициловыми альдегидами взаимодействует необычно, иначе, чем с альдегидами, описанными выше, и иначе, чем барбитуровая кислота. Реализуются два основных направления, затрагивающие не только атом C^5 , но и атомы C^6 или C^2 пиримидина. Очевидно, на 1-й стадии образуются 5-салицилиден-4,6-диоксопиримидины (VII, схема 2), которые затем претерпевают 2 типа превращений: 1) присоединение 2-й молекулы исходного 4,6-дигидроксипиримидина с образованием салицилиденди(4,6-дигидроксипиримидин-5-ил)метанов (VIa, схема 1) и 2) циклизацию в пиримидобензопиран (XIII), в свою очередь превращающийся в кумаринкарбоксамиды (XIV, XV) и 4Н-хромено[4,3-d]пиримидины (XIX). Соотношение продуктов существенно зависит от природы заместителя в арильном фрагменте.

Гетероаналог салициловых альдегидов - 4,6-дигидроксипиримидин-5-карбальдегид взаимодействует с 4,6-дигидроксипиримидином аналогично, но в этом случае образуются аналоги кумаринов (XV), а не хроменопиримидинов (XIX).

С алифатическими альдегидами барбитуровые кислоты дают сложную смесь продуктов, разделить которую не удалось. 4,6-Дигидроксипиримидины, напротив, реагируют с ними, как и с ароматическими.

С кетонами (ацетон, циклогексанон, ацетилацетон, ацетофенон) они или не взаимодействуют совсем, или дают сложные смеси продуктов. Однако барбитуровые кислоты реагируют с кетокислотами.

N-Замещенные барбитуровые и 2-тиобарбитуровые кислоты легко реагируют с изотио- и изоцианатами, давая C^5 -карбамоилпроизводные (XI, схема 1), которые обладают инсектицидной, антигельминтной, противоопухолевой и другими видами биологической активности. Оказалось, что 4,6-дигидроксипиримидины с фенилизотиоцианатом реагируют подобно барбитуровым кислотам, образуя анилиды 4,6-дигидроксипиримидин-5-тикароновых кислот (XX), но только при нагревании в ДМСО с каталитическими добавками NaOH. В Ру эта реакция не идет, что, по-видимому, связано с меньшей кислотностью данных соединений по сравнению с барбитуровыми кислотами.

Естественно возникает вопрос: почему 4,6-ди- и 2,4,6-тригидрокси-пиримидины реагируют столь по-разному, и можно ли вообще получить ди(2,4,6-триоксопиримидин-5-ил)метаны и 5-илиденпиримидин-4,6[1Н,5Н]-дионы. Данных о получении и выделении последних нет совсем, но известны редкие примеры синтеза 5,5'-илиденбис(2-тиобарбитуровых)кислот. Оказалось, что при проведении конденсации с ароматическими альдегидами (за исключением имеющих электронодонорные заместители) в Ру при мольном соотношении реагентов 2:1 барбитуровая кислота способна давать с хорошими выходами устойчивые пиридиновые соли 5,5'-арилиденбис-барбитуровых кислот (IV). Подкисление этих солей приводит к их распаду на барбитуровую и 5-арилиденбарбитуровую кислоты. Более склонная к енолизации 2-тиобарбитуровая кислота образует такие соли с любыми ароматическими альдегидами, а при наличии акцепторных групп в арильном фрагменте солей (IV) можно получить и свободные кислоты (V). К тому же оказалось, что 4-метоксиурацил (фиксированная модель енольной формы барбитуровой кислоты с sp^2 -гибридизованным атомом C^5) подобно 4,6-дигидроксипиримидинам образует в смеси АсОН и Ас₂О диметоксипиранодипиримидины, которые после добавления серной кислоты дают соединения (VI).

Таким образом, конденсация гидроксипиримидинов с альдегидами, молекулы которых не имеют других реакционноспособных в условиях конденсации групп, кроме карбонильной, может служить удобным методом синтеза трех типов соединений: 1) 5-илиденпроизводные, 2) дипиримидиоарилметаны и 3) в присутствии дегидратирующих агентов - производные пирано[2,3-d:6,5-d']дипиримидинов.

В случае барбитуровых кислот результат конденсации сильно зависит от электрофильности экзоциклического атома С молекул (IV-VIII), который может присоединять молекулу воды, и из-за обратимости всех стадий процесса в ряде случаев наблюдалось образование промежуточных 5-(α -гидроксibenзил)барбитуровых кислот.

Литературные данные и результаты наших исследований указывают на 2 возможных направления конденсации производных малоновой кислоты или ее аналогов с карбонильными соединениями с образованием α,β -ненасыщенных соединений или бисмалонилметанов. Очевидно, реакция или останавливается на стадии образования связи $C=C$, или образовавшееся вначале α,β -ненасыщенное производное быстро присоединяет 2-ю молекулу С-нуклеофила к активирован-

ной связи $C=C$ (реакция Михаэля). Обсуждая причины и факторы, определяющие направление конденсации карбонильных соединений с C -нуклеофилами - производными трансфицированных 1,3-дикарбонильных соединений, мы обратили внимание на то, что C -нуклеофилы, у которых предпочтительна sp^3 -гибридизация реакционного центра, при конденсации с карбонильными соединениями образуют α,β -ненасыщенные продукты. При sp^2 -гибридизации этого центра реакция идет преимущественно в направлении илиденбиспроизводных (дигетерилметанов в случае пиримидинов). Для выяснения причин, приводящих к образованию продуктов конденсации 1:1 или 2:1 в случае гидроксипиримидинов, был выполнен расчет энтальпий образования исходных, промежуточных и конечных веществ в модельных процессах А и Б с участием трикарбонильной формы барбитуровой кислоты и дигидроксиформы 4,6-дигид-рокси-пиримидина (с помощью полуэмпирического квантово-химического метода с полной оптимизацией геометрии молекул). Адекватность метода была продемонстрирована ранее для многих производных пиримидина. Оказалось, что и образование 5-метилденбар-битуровой кислоты, и присоединение к ней 2-й молекулы барбитуровой кислоты - экзотермичны (+6,89 и +2,38 ккал/моль соответственно) и, следовательно, энергетически выгодны. Можно полагать, что образование бис-барбитурил-метанов менее благоприятно, поскольку величина теплового эффекта 1-й стадии заметно выше. В случае 4,6-дигид-рокси-пиримидина 1-я стадия эндотермична (-9,12 ккал/моль), а образующийся 5-метилденпиримидин-4,6(1Н,5Н)-дион весьма реакционноспособен, что и подтверждается высокой экзотермичностью 2-й стадии, приводящей к бис(4,6-дигидрокси-пиримидинил)метану ($Q + 22,98$ ккал/моль). Таким образом, результаты расчетов верно отражают наблюдающиеся тенденции в рассмотренных процессах конденсации.

К тем же выводам приводит рассмотрение результатов расчетов в рамках теории взаимодействия фронтальных орбиталей молекул, реагирующих на 2-й стадии - присоединения нуклеофила к кратной связи $C=C$: энергетический «зазор» между ВЗМО аниона барбитуровой кислоты и НСМО 5-бензилиденбарбитуровой кислоты составляет 2,6 эВ, что существенно превышает таковой для аниона 4,6-дигидрокси-пиримидина и 5-бензили-денирими-дина-4,6(1Н,5Н)-диона (2,331 эВ). Следовательно, 5-бензилиденпиримидин-4,6(1Н,5Н)-дион должен реагировать с анионом 4,6-дигидрокси-пиримидина легче, чем 5-бензилиденбарбитуровая кислота с анионом барбитуровой кислоты, что и соответствует эксперименту.

Судя по расчетам, реакция аниона 4,6-дигидрокси-пиримидина с 5-бензилиденбар-битуровой кислотой должна протекать легче, чем с 5-бензилиденпиримидин-4,6(1Н,5Н)-дионом. Эта реакция заманчива и как метод синтеза смешанных бис-пиримидинилметанов. Оказалось, что в этом случае реакция не завершается образованием таких соединений, а приводит к продуктам их превращений - симметричным бис(4,6-дигидрокси-пиримидинил)метанам или 5-аминометилден-барбитуровой кислоте и ее производным.

5-Арилиденбарбитуровые кислоты, как и их рибозиды, обладают ярко выраженным противовирусным действием, но они почти не растворимы в воде. А в водно-органических средах быстро гидролизуются. Одна из возможностей получения их водорастворимых производных - присоединение нуклеофилов к связи $C=C$, позволяющая к тому же рассматривать образующиеся при этом вещества как пролекарства, поскольку они, как показано выше, способны распадаться с образованием исходных. Взаимодействием гидросульфит-иона с соединениями (III) в воде при pH 5,5 были получены динатриевые соли арил(2,4,6-триоксогексагидро-5-пиримидинил)метансульфо-кислот и их 2-тио- и 2-селеноаналоги. Они более стабильны, чем продукты гидратации 5-арилиденбарбитуровых кислот, но также превращаются в исходные соединения при нагревании выше 70°C, при обработке большинством органических растворителей или просто при хранении на воздухе. Устойчивость сульфопроизводных снижается с увеличением электронодонорных свойств заместителя и при переходе от $C^2=O$ к $C^2=S$ и $C^2=Se$.

Квантово-химические расчеты показывают, что арил(алкил)биспиримидинилметаны и 5-алкил(арил)-5Н-пирано[2,3-d:6,5-d']дипиримидины обладают несколькими электрофильными и нуклеофильными реакционными центрами, что и обуславливает возможность их дальнейшей модификации. Поэтому мы провели несколько модельных реакций этих соединений с нуклеофилами ($POCl_3$, метилат-ион, гидросульфит-ион, барбитуровая кислота) и электрофилами (алкилирующие агенты).

Взаимодействие бис(4,6-дигидрокси-пиримидин-5-ил)метанов с $POCl_3$ в присутствии N,N -диэтиланилина заканчивается уже через 1 ч образованием 4,6-дихлор-5н-пирано-[2,3-d:6,5-d']дипири-

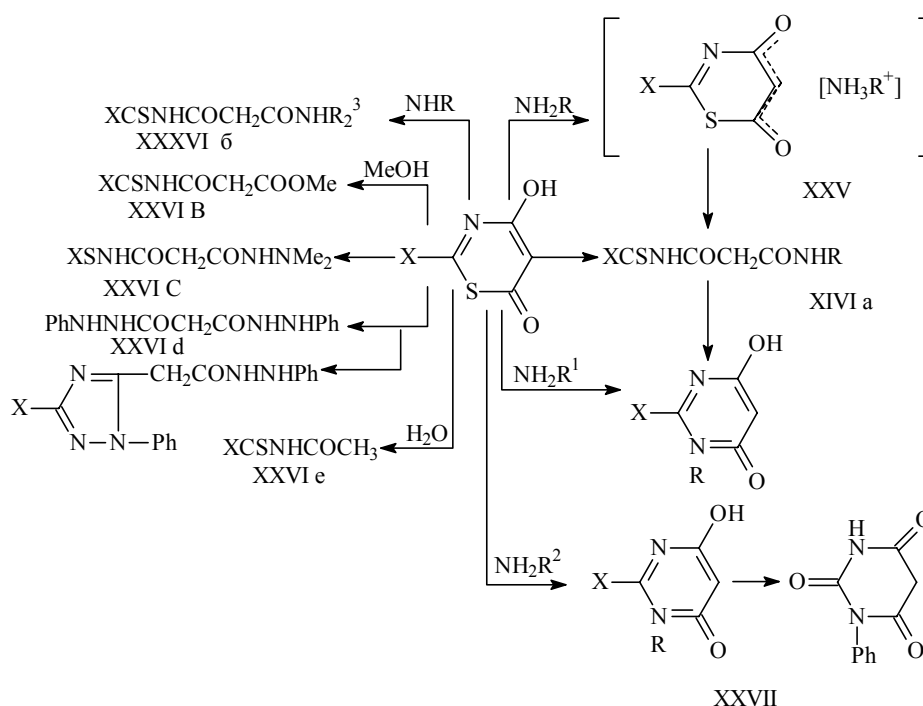
мидинов и 4,4',6,6'-тетрахлордипиримидилметанов. Дихлорпроизводные (XXII) были получены в аналогичных условиях, а также и хлорированием пиранодипиримидинов (XVI). Однако проведение этой реакции требует более длительного (4-5 ч) нагревания реакционной массы.

Соли бис(2,4,6-триоксопиримидинил)метанов, как и неионизованные бис(2-тиобарбитурил)метаны и продукты их внутримолекулярной циклизации (IV-VI, схема 1) лишь с большим трудом превращаются в полихлорпроизводные при длительном нагревании со смесью POCl_3 и P_2O_5 или POCl_3 и PCl_5 .

Атомы C1 дихлорпиранодипиримидинов (XXII) легко замещаются метоксигруппами в кипящем растворе MeONa в CH_3OH . При этом (наряду с 4,6-диметоксипиранодипиримидином) был неожиданно выделен триметоксиметиленбиспиримидин. Появление последнего явилось, по-видимому, результатом нуклеофильной атаки атома C^{9a} (или C^{10a}) пиранодипиримидина метилат-ионом, поскольку триметоксипроизводное было получено непосредственно из него в тех же условиях. Дихлорпиранодипиримидины легко реагируют с бензиламином, образуя 4,6-дибензил-аминопроизводные.

В отличие от 4,6-дигидрокси-пиримидина и его аналогов с заместителями у атома C^5 (Г.М. Хейфец) ди(4,6-дигидрокси-пиримидин-5-ил)метаны не реагируют с гидросульфитом натрия. Лишь незамещенный дипиримидинилметан при большом избытке гидросульфита и pH 9-11 присоединяет гидросульфит-ион к обоим атомам C^2 пиримидиновых циклов. Полученное соединение легко гидролизует до исходных веществ. Пиранодипиримидины с гидросульфит-ионом и барбитуровой кислотой не взаимодействуют.

Схема 3

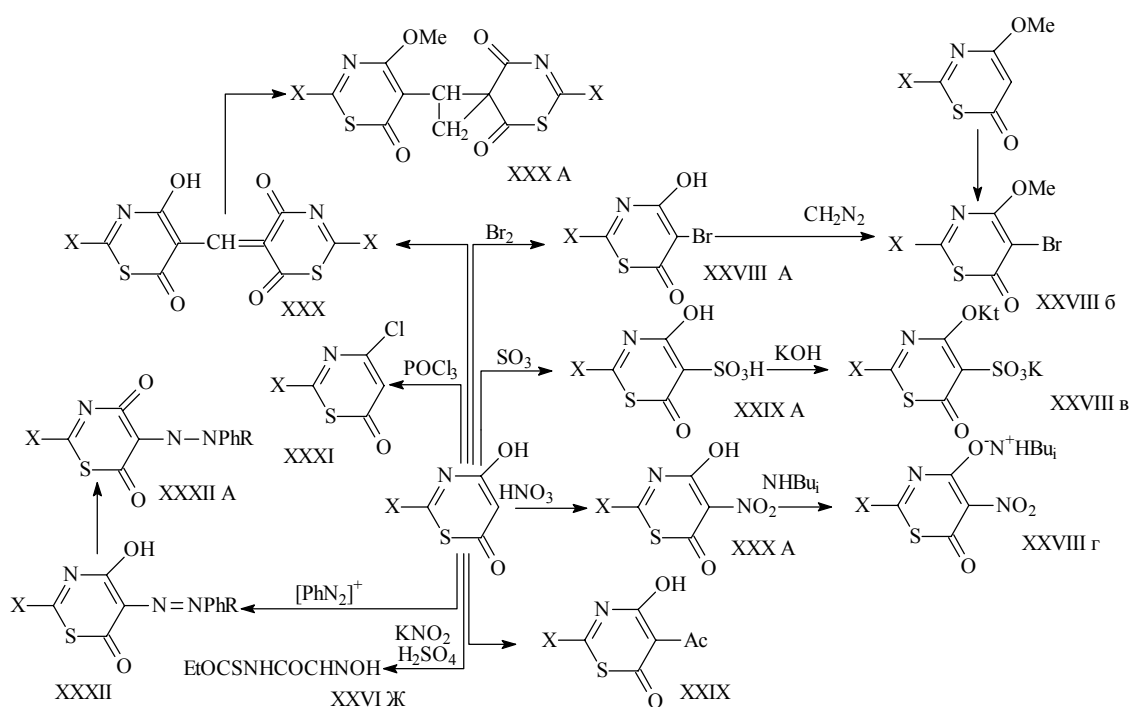


В результате метилирования пиранодипиримидинов избытком диметилсульфата в водном растворе LiOH или йодистым метилом в растворе MeONa в CH_3OH были выделены только симметричные N,N-диметилпроизводные. Взаимодействие пиранодипиримидина с диазометаном в эфире идет медленно даже при большом его избытке с образованием смеси O,O-, N,O- и N,N-производных. Метилирование бензилиденбиспиримидина диметилсульфатом и иодметаном

при разных соотношениях субстрата и алкилирующего агента приводит к образованию 5,6-производных. Избыток диметилсульфата позволяет получить смесь двух веществ, содержащих О- и N-метильные группы. В то же время метилирование диметилсульфатом п-нитробензилиден-биспириимидина протекает однозначно - продуктом реакции является биспириимидин.

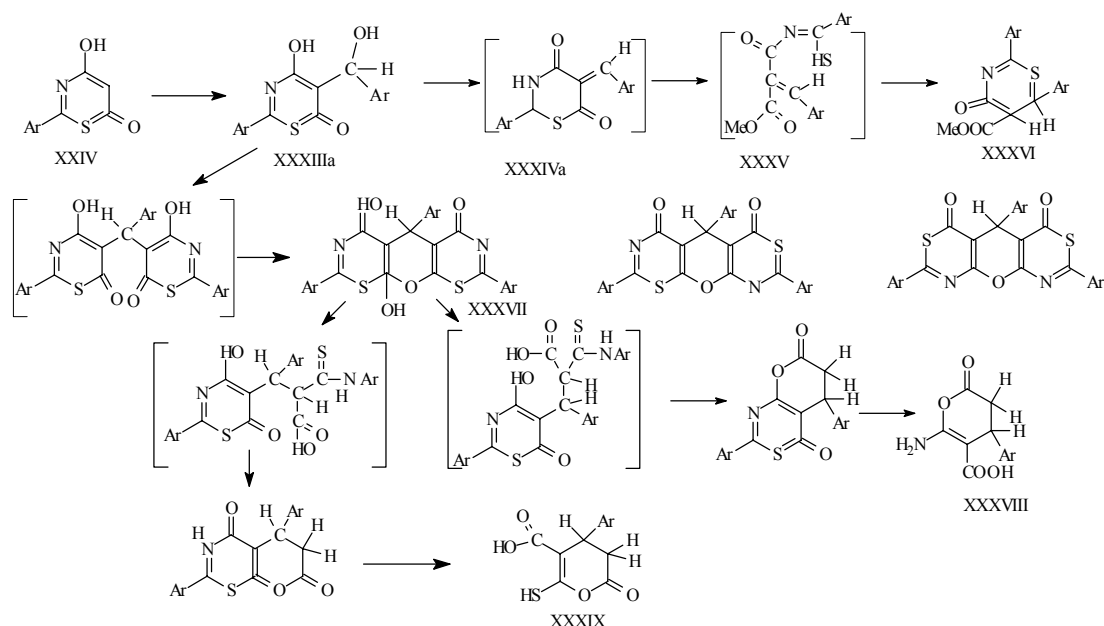
Таким образом, варьированием природы и структуры карбонильного компонента, даже в пределах одного класса веществ, с учетом особенностей строения С-нуклеофилов - производных и аналогов малоновой кислоты - можно коренным образом изменять направление их конденсации. При этом открываются возможности синтеза как новых, так и известных гетероциклических систем или их функциональных производных.

Схема 4



Реакции псевдоароматических гидроксиксо-1,3-тиазинов с нуклеофилами (по электрофильным атомам C^2 и C^6 , реже C^4) в отличие от пиримидиновых аналогов приводят к расщеплению тиазинового цикла с образованием ациклических производных малонамной кислоты (XXVI), способных к рециклизации (в зависимости от природы нуклеофила) в азины (XXVII) или азолы (XXVIII) (схема 3). Их реакции с электрофилами (схема 4) протекают преимущественно с замещением атома Н у атома C^5 кольца, как и в случае пиримидинов с образованием 5-замещенных тиазинов (XXVII-XXX) (В.Н. Ку克林, Л.Е. Михайлов, О.Ю. Стрелова, 1996-1998 гг.).

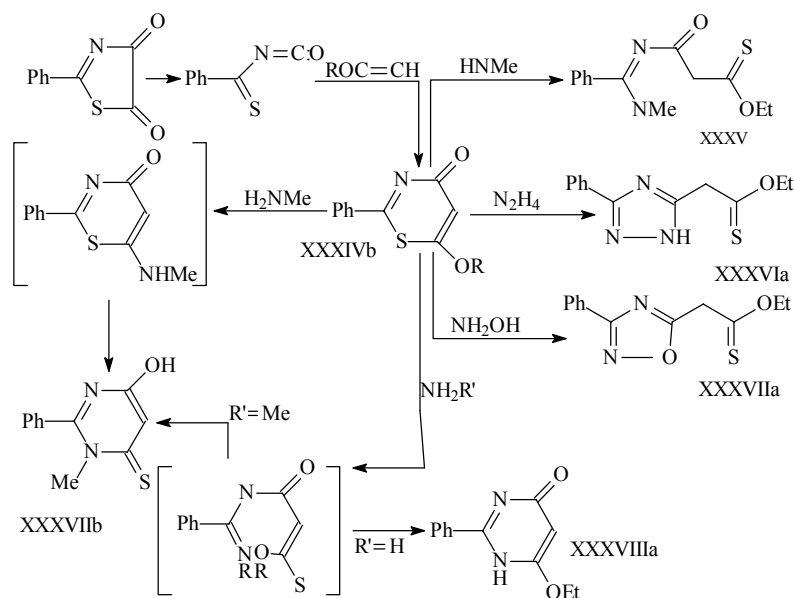
Реакции 2,4-гидроксиксо-1,3-тиазинов с карбонильными соединениями не исследовались. Известно лишь, что их ацилирование протекает с замещением атомов Н групп C^4 -ОН (преимущественно) и C^5 -Н. Реакции их с альдегидами и кетонами могут привести к нескольким типам производных (схема 5), которые могут быть использованы для синтеза разнообразных гетероциклических систем. Оказалось, что эти реакции протекают несколько иначе, чем в случае пиримидиновых аналогов. Состав продуктов сильно зависит от природы растворителя и скорее связан с расщеплением тиазинового кольца образующихся интермедиатов, чем исходных тиазинов (схема 5). Первым типом продуктов являются вполне стабильные карбинолы (XXXIIIa), которые в спиртах расщепляются и рециклизуются в дигидрокарбоалкокситиазины (XXXVI) или реагируют (в среде альдегида, уксусного ангидрида или в смеси его с уксусной кислотой) со 2-й молекулой тиазина, образуя дитиазиниларилметаны (XXXVI), которые переходят в тиазинопираноны (XXXVIII) быстрее, чем соединения (XXXIX) (Л.Е. Михайлов, А.В. Крылов, 2000).



Подобные реакции нуклеофильного расщепления тиазинового кольца ненасыщенных гидроксиоксо-1,3-тиазинов, по нашим данным, сильно зависят от природы субстрата, нуклеофила и растворителя. Основным направлением взаимодействия *орто*-хиноидных 2-замещенных 4-гидрокси-6-оксо-1,3-тиазинов с нуклеофилами является размыкание связи C⁶-S тиазинового цикла с образованием ациклических производных малоновой кислоты или продуктов их рециклизации – замещенных 1,2,4-триазолов (в случае гидразинов), оксадиазолов (при действии гидроксилamina) или пиримидинов (аммиак, амины, несимметричные диалкилгидразины) (схема 3). Подобно ведут себя и 5,5-диалкилпроизводные-4,6-диоксо-1,3-тиазин. Неясным остается вопрос - почему устойчивы к действию нуклеофилов 4-алкокситиазины – производные соответствующих гидрокситиазинов (XXIVa)?

В отличие от рассмотренных выше *орто*-хиноидных 2-замещенных-4-гидрокси-6-оксо-1,3-тиазинов (XXIVa) при обработке *пара*-хиноидных 6-метокси-4-оксоаналогов (XXIVб) наблюдается расщепление связи C²-S (Л.Е.Михайлов, 1998 г.) (схема 6).

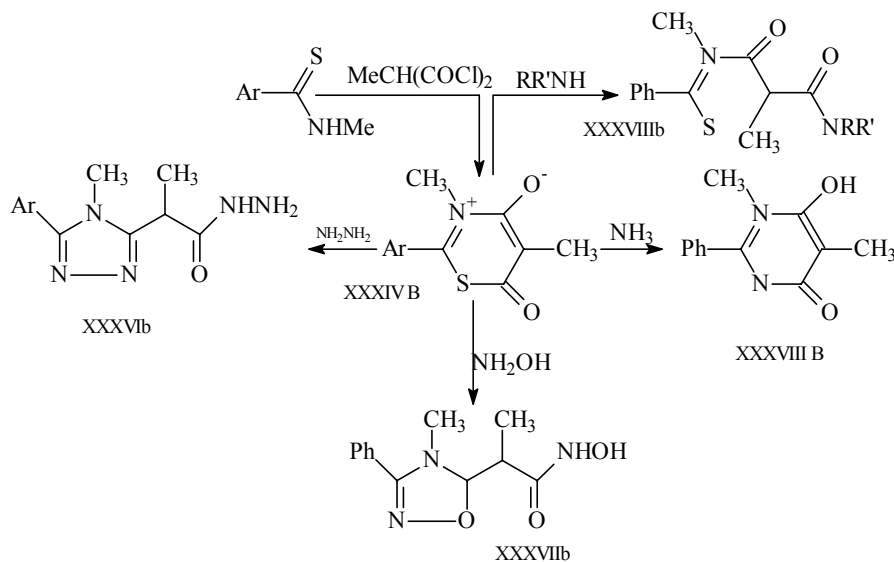
Схема 6



Так, взаимодействие 6-алкокси-2-фенил-4Н-1,3-тиазин-4-онов (XXIVб) с водным раствором метиламина (18-20°C, 20 ч) приводит к образованию 1-метил-2-фенил-4-тио-6-оксопиримидинов (XXVIII а, б), а с диметиламином в аналогичных условиях образуется с высоким выходом ациклический N-2-(этокситиокарбонил)ацетил-N-диметилбензамидин (XXXV), а не продукт замещения алкоксила диметиламиногруппой. Взаимодействие тиазинов (XXIVб) с бифункциональными нуклеофилами (гидразин, гидроксиламин) приводит к образованию производных 3-фенил-5-алкокситиокарбометил-1,2,4-триазола (XXXVI) и оксадиазола (XXXVII) соответственно, что также свидетельствует об атаке нуклеофилом C² тиазинового цикла.

Биполярно-ионные 3-замещенные тиазины (XXIVв) реагируют с теми же нуклеофилами, что и 6-алкокси-1,3-тиазин-4-оны (схема 7), очень легко (вода, 10-15 мин, 18-20°C, водные метил- и диметиламины), образуя продукты расщепления связи C⁶-S – амиды тиауроилмалонамовых кислот (XXVIIб). Нетрудно видеть, что (схема 7) расщепление 3-замещенных 2-фенил-6Н-1,3-тиазиний-4-олятов происходит по связи C⁶-S. Чрезвычайно мягкие условия реакции, высокие (70-80%) выходы, предсказуемость направления позволяют рассматривать взаимодействие биполярно-ионных 3-замещенных тиазинов с N-нуклеофилами как удобный способ получения азолов, пиримидинов и амидов N-замещенных N-тиауроилмалонамовых кислот.

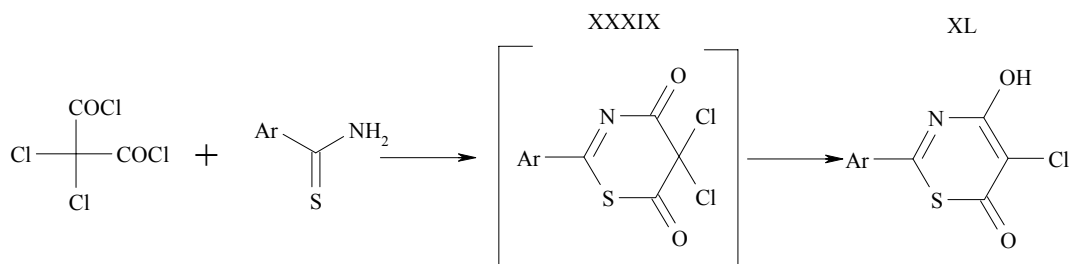
Схема 7



Введение атома галогена к атомам C⁴ и C⁵ цикла и создание, таким образом, новых электрофильных центров могло бы существенно повлиять на направление нуклеофильной атаки и соответственно строение образующихся продуктов, тем более, что до сих пор данных о реакционной способности 5-галогенотиазинов нет. Поэтому мы сочли целесообразным изучить зависимость направления нуклеофильной атаки тиазинового цикла и строения образующихся продуктов от природы заместителя в положении 4 и 5 моно- и дигалогено-2-фенил-6Н-1,3-тиазин-6-онов. 5-йодтиазины могут быть получены реакцией 4-гидрокси-2-арилтиазинов с ICl, но они нестабильны и легко разлагаются при хранении, особенно на свету (В.Н Куклин, 1986 г.). Попытки получить 5-фтортиазины взаимодействием 5-галогенотиазинов в безводном CH₃CN с KF в присутствии дибензо-18-краун-6 не привели к успеху. 5-Бром-2-арил-4-гидрокси-6Н-1,3-тиазин-6-оны были получены бромированием гидрокситиазинов Br₂ в уксусной кислоте. Наши попытки получить 5-хлорзамещенные тиазины хлорированием тиазинов (XXIVа) Cl₂ в уксусной кислоте или CHCl₃, хлорсукцинимидом в CHCl₃ или SO₂Cl₂ не увенчались успехом. Поэтому мы попытались получить 5-хлортиазины взаимодействием малонилдихлоридов с тиобензамидами (Goerdeler G., 1960 г.). Было найдено, что конденсация тиобензамидов (3) с дихлормалонилдихлоридом в безводном дихлорэтано приводит к 5-хлор-2-арил-4-гидрокси-6Н-1,3-тиазин-6-онам (XL), а не к 5,5-дихлорпроизводным (XXXIX) (схема 8). Вероятно, образующиеся на 1-й стадии 5,5-дихлор-1,3-тиазины восстанавливаются тиобензамидами в более устойчивые псевдоаромати-

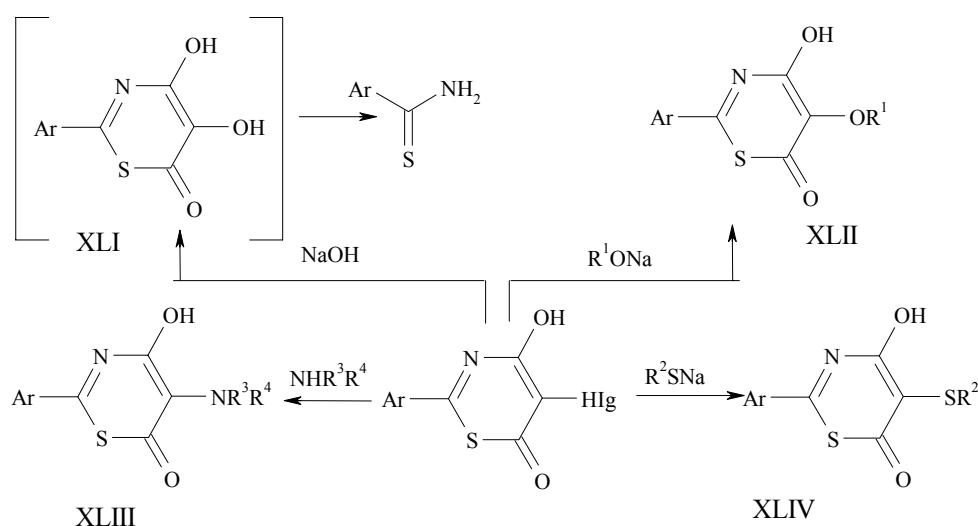
ческие 5-хлортиазины (XL), поскольку при использовании эквимольных количеств исходных реагентов выход тиазин (XL) снижается вдвое.

Схема 8

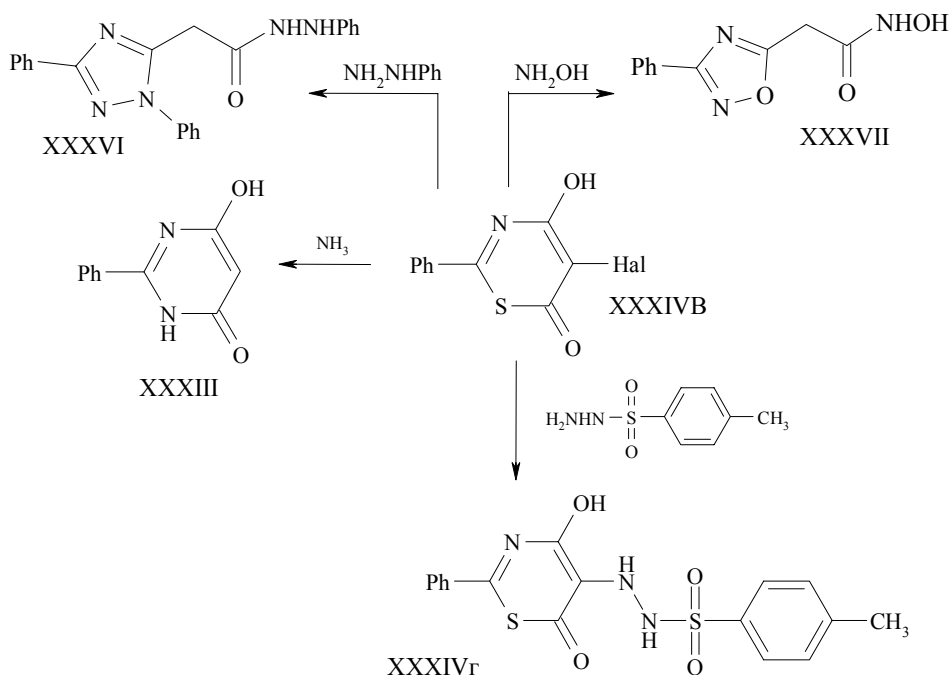


5-Бром- и 5-хлортиазины (XL) легко реагируют с N-, O- и S-нуклеофилами (схема 9). Их взаимодействие с водным или спиртовым раствором NaOH (40-50°C, 2 ч) приводит лишь к продуктам глубокой деградации - тиобензамидам. Напротив, при действии 3-5-кратного мольного избытка алколюатов первичных и вторичных спиртов в среде соответствующего спирта при 20°C образуются 5-алкокситиазины (XLII) с выходом 60-70%. При действии сульфида натрия, тиогликолевой кислоты, меркаптотолуола в водном NaHCO₃ при 20°C тиазин (XL) превращаются в соответствующие 5-меркаптозамещенные тиазин (XLIII). Этот метод синтеза 5-тиотиазинов имеет очевидные преимущества перед ранее описанным - реакцией электрофильного замещения 2-арил-4-гидрокси-6H-1,3-тиазин-6-онов с арилсульфенилхлоридами (J.V.N. Vara-Prasad, 1996 г.). Направление взаимодействия тиазин (XL) с N-нуклеофилами зависит от природы последних. Так, обработка (XL) водными растворами первичных (метиламин, анилин, аминоэтанол) и вторичных аминов (диметиламин, диэтиламин, пиперидин, морфолин, пирролидин) при 20°C дает 5-аминотиазин (XLIII) (схема 9), при этом ни в одном случае не наблюдалось расщепления тиазинового цикла под действием N-нуклеофила. При действии бифункционального нуклеофила - аминоэтанола - образуется, как и ожидалось, только 5-(2-гидроксиэтиламино)тиазин.

Схема 9

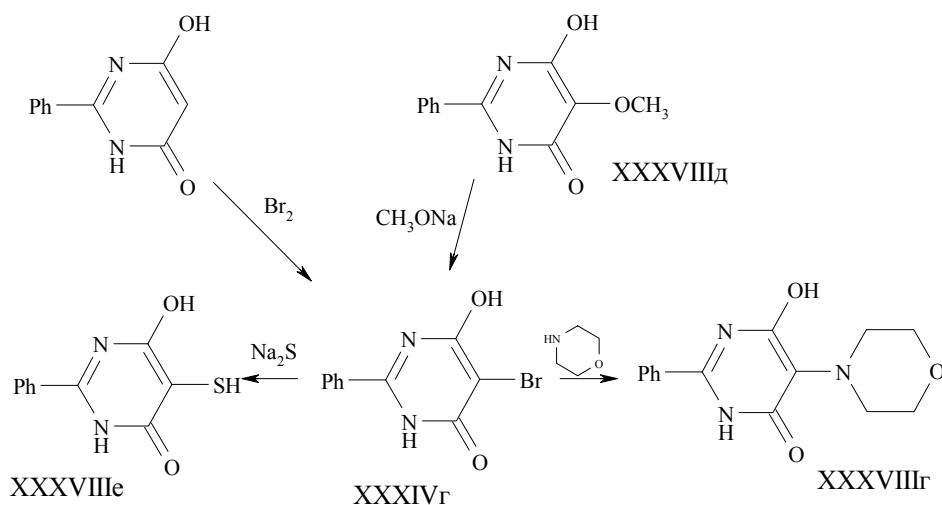


Иначе протекают реакции 5-галогенотиазин (XL) с аммиаком, фенилгидразином и гидроксиламином (схема 10).



Как и в случае незамещенных у атома C^5 4-гидрокси-2-арил-1,3-тиазин-6-онов, при действии аммиака (20%-ный водный раствор, 80°C) они превращаются в 2-фенил-4-гидрокси-6-оксопиримидин (XXXIIIв), а при действии гидросиламина и фенилгидразина – в 3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-лацетогидроксамовую кислоту (XXXVIIIв) и фенилгидразид 1,3-дифенил-1,2,4-триазол-5-илуксусной кислоты (XXXVIII г) соответственно. В то же время менее нуклеофильный тозилгидразин (вода, 80°C) реагирует с галогено-тиазинами, образуя лишь продукт замещения галогена - 5-(*n*-тозилгидразином)-1,3-тиазин (XXXIг). 1,3-Диазиновый аналог 5-бром-2-арил-4-гидрокси-1,3-тиазин-6-она - 5-бром-4-гидрокси-2-фенилпиримидин-6(1H)-он (10) реагирует с метилатом натрия, морфолином и сульфидом натрия лишь при длительном нагревании (5-6 ч), приводя к 5-О-, N-, S-замещенным пиримидинам (11а-в).

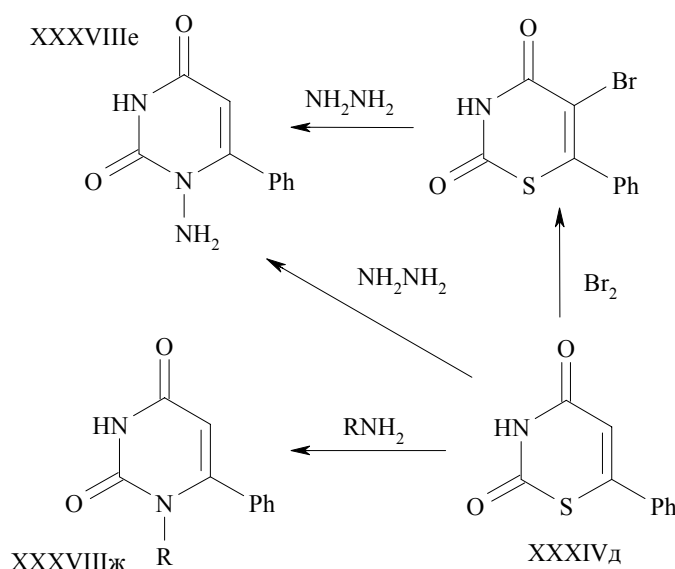
Схема 11



Таким образом, взаимодействие 2-арил-4-гидрокси-5-бром (хлор)-6*H*-1,3-тиазин-6-онов со спиртами, меркаптанами, первичными и вторичными аминами приводит к продуктам нуклеофильного замещения атома галогена и образованию соответствующих 5-О-,S-,N-замещенных 4-гидрокси-2-арил-6*H*-1,3-тиазин-6-онов. Эти реакции можно считать удобным и технологичным способом синтеза 5-замещенных тиазинов.

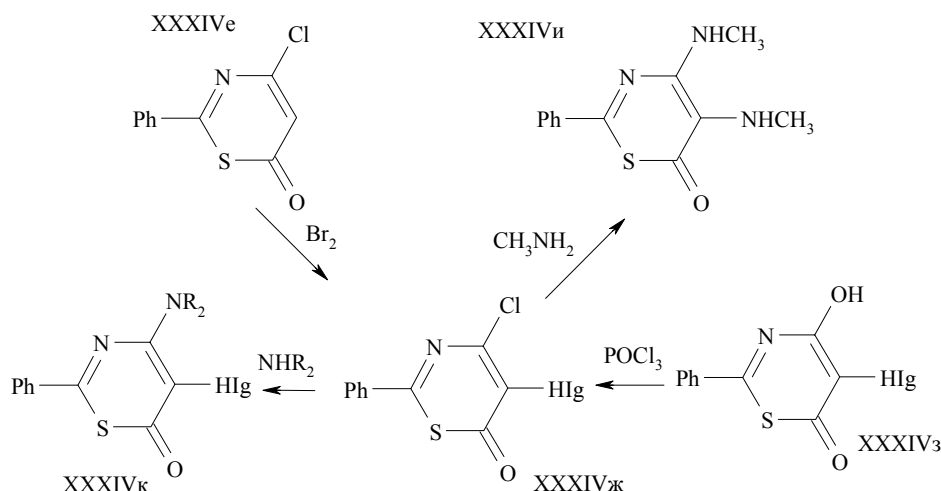
5-Бром-6-фенил-2,4-диоксо-1,3-тиазин - тиааналог 5-бромурацила и изомер 5-бром-2-фенил-4-гидрокси-5-бром-1,3-тиазин-6-она в отличие от 4-гидрокси-6-оксоизомеров оказался поразительно устойчив к действию нуклеофильных реагентов (аммиак, метиламин, диметиламин, гидразин, фенилгидразин). Во взаимодействие с ним вступает, но только в жестких условиях (многочасовое кипячение в воде), гидразин, что приводит к образованию 1-амино-6-фенилурацила. Интересно отметить, что незамещенный по атому С⁵ 6-фенил- 2,4-диоксо-1,3-тиазин намного более активно взаимодействует с нуклеофильными реагентами, давая при кипячении в водном растворе с аммиаком, метиламином, гидразином и фенилгидразином соответствующие урацилы. В этих условиях он не реагирует лишь с водным диметиламином (схема 12).

Схема 12



Таким образом, 5-бром-6-фенил-2,4-диоксо-1,3-тиазин проявляет чрезвычайно низкую реакционную способность при взаимодействии с нуклеофилами по сравнению не только с 5-бром-2-фенил-4,6-диокси-1,3-тиазином, но и с незамещенным по атому С⁵ 6-фенил-2,4-диокси-1,3-тиазином. При этом продуктами реакции являются не ожидаемые 5-замещенные 1,3-тиазины, а производные урацила.

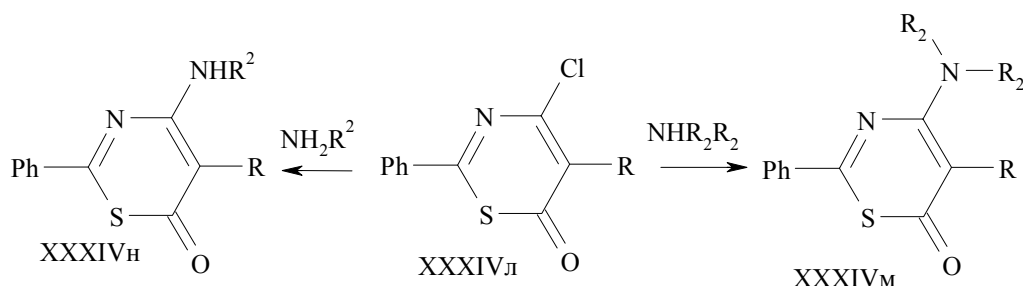
Как было показано выше, 5-бром(хлор)-2-арил-4-гидрокси-6*H*-1,3-тиазин-6-оны более активны в реакциях с нуклеофилами, чем пиримидиновые аналоги, а последние - существенно менее реакционноспособны, чем 5-галогенопиримидины, которые, в свою очередь, менее реакционноспособны, чем галогенопроизводные. В связи с этим было интересно сравнить реакционную способность галогенов у атомов С⁵ и С⁴ тиазина. Взаимодействие 5-бром-4-хлор- и 4,5-дихлор-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-онов (XXXIVж) с метиламином приводит к продуктам замещения обоих атомов галогенов (схема 13).



Действие вторичных аминов (диметиламин, морфолин) дает только 4-(замещенные)амино-5-бромтиазины (XXXIVк). Попытка заместить Br у атома C⁵ этих соединений первичным или вторичным амином не увенчалась успехом, вероятно, из-за стерических препятствий, создаваемых заместителем при атоме C⁴.

Взаимодействие 4-хлор-2-фенил-5-(H, алкил и арил)-6H-1,3-тиазин-6-онов (XXXIVл) с первичными и вторичными аминами (метиламин, диизобутиламин, морфолин, пиперидин) (схема 14) протекает в более жестких условиях (вода, 80°C), по сравнению с другими 5-галогено-тиазидами, приводит к образованию замещенных 4-аминотиазин-6-онов (XXXIVн,м) (выход 50-60%) и не сопровождается расщеплением кольца исходных и образующихся тиазин-6-онов.

Схема 14



Как и следовало ожидать, варьирование заместителей у атома C⁵ тиазина (20а) не влияет на направление реакций с аминами. Взаимодействие 2-фенил-4-хлор-6H-1,3-тиазин-6-она (XXXIVл) с бифункциональными N-нуклеофилами (гидроксиламин, гидразингидрат, фенил-, ароил- и арилсульфонилгидразины) приводит к образованию соответствующих производных азолов. Наличие заместителя в положении 5 тиазинового цикла не изменяет направление реакции. Вероятно, на 1-м этапе происходит нуклеофильное замещение атома Cl с образованием соответствующего 4-гидразино-производного, далее – атакой нуклеофила по атому C6 тиазинового цикла и рециклизацией образующегося линейного продукта в производное триазола посредством элиминирования молекулы гидразина из ациклического продукта.

Описанные выше соединения, по нашим данным, обладают разнообразными видами физиологического действия при умеренной или низкой острой токсичности. Таким образом, можно считать 4,6-дигидрокси(оксо)-1,3-диазины и -1,3-тиазины удобными синтонами для получения биологически активных веществ.

Биологическая активность и новые направления в химии изохинолиновых алкалоидов

П2

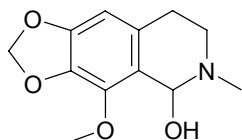
Карцев В.Г.

InterBioScreen Ltd.
121019, Москва, а/я 218

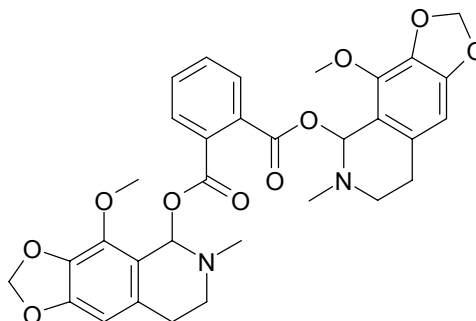
Среди многотысячного арсенала современных лекарственных средств около 40% приходится на препараты природного происхождения, из которых алкалоиды (особенно изохинолиновые алкалоиды) представляют наиболее интересный класс лекарственных препаратов, отличающийся широтой спектра фармакологического действия.

В докладе обсуждаются различные аспекты синтеза и модификации растительных алкалоидов изохинолинового ряда, в частности, стефаглабрина, сальсолина, сальсолидина, панкротина, носкапина, котарнина и др. Особое внимание уделено работам последних лет (1998-2001 гг.), выполненным в рамках научно-исследовательских программ компании InterBioScreen Ltd. «Модификация природных соединений», и в первую очередь новым направлениям в химии алкалоида котарнин - одного из наиболее интересных по многогранности реакционной способности и мало изученных алкалоидов, последние публикации по которому датируются началом 80-х годов прошлого века.

Если практическое использование самого котарнина (**I**) и его фталоильного производного (**II**) ограничивается в основном их гемостатической активностью, то для других представителей изохинолиновых алкалоидов и их производных спектр биологической активности значительно более широк. Ниже представлены некоторые примеры алкалоидных лекарственных препаратов, содержащих в структуре, по аналогии с котарнином, 6,7,8-триокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновые фрагменты:

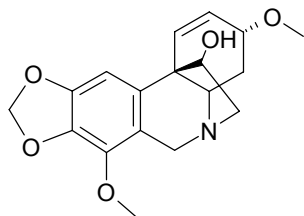


COTARNINE (**I**)

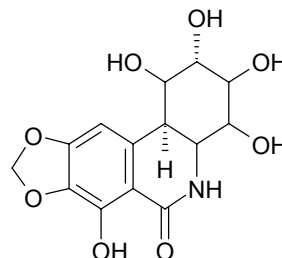


COTARNINE-PHTHALATE (**II**)

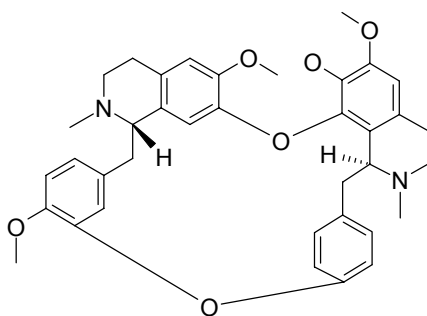
Алкалоиды амбеллин (Ambelline, **III**) и панкратистатин (Pancratistatine, **IV** из *Pancreatum littorale*), а также макролидные изохинолиновые алкалоиды циклеапелтин (Cycleapeltine, **V**) и метилтелобин-N (Methyltelobine-N, **VI**) обладают выраженной цитостатической активностью.



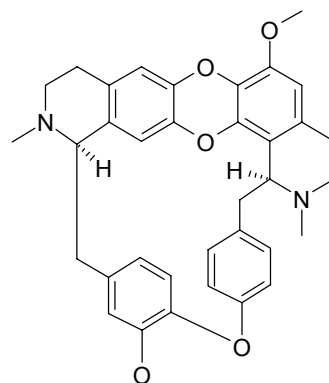
AMBELLINE (**III**)



PANCRATISTATIN (**IV**)

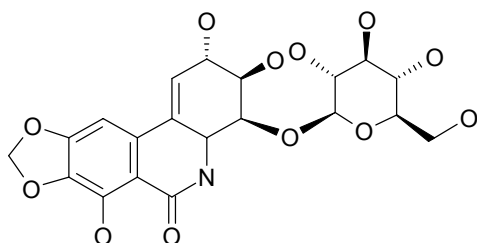


CYCLEAPELTINE (V)

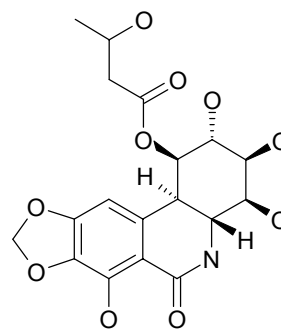


METHYLTELOBINE-N (VI)

Недавно была показана высокая противоопухолевая активность алкалоидов зефирантин (Zephyrantine, **VIII** из *Zephyranthes carinata*) и гликозидного алкалоида нарциклазин-гликозида (Narcyclasine-glycoside, **VII**):

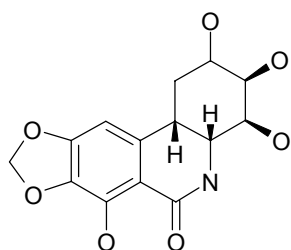


NARCICLASINE-GLUCOSIDE (VII)

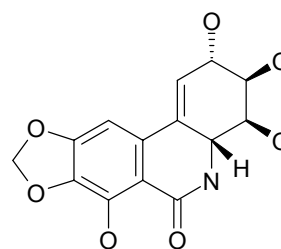


ZEPHYRANTINE (VIII)

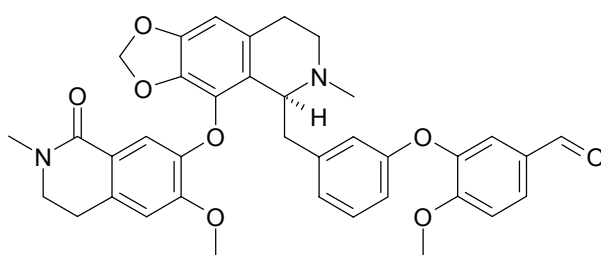
Эти алкалоиды в очень низких дозах ингибируют рост эпителиальной карциномы HeLa, эпидермальной карциномы KB и карциномы P388. Помимо цитостатической активности, агликон нарциклазин (Narcyclasine, **X**) и дигидронарциклазин (Dihydronarcyclasine, **IX**), а также алкалоид из *Stephania sasakii* секоцефарантин (Secocepharantine, **XI**) проявляют высокий противовирусный эффект.



cis-DIHYDRONARCICLASINE (IX)

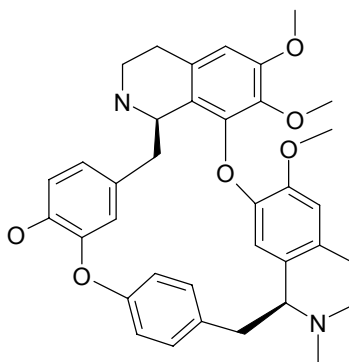


NARCICLASINE (X)

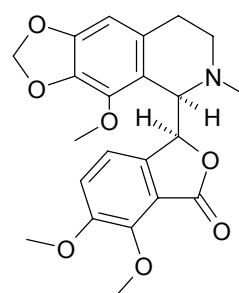


SECOCEPHARANTHINE (XI)

Более детальные исследования обнаружили значительную противовирусную активность у препаратов, ранее известных как протозоаид – алкалоид норбербамин-2 (Norberbamine-2, **XII**), оказавшийся сильным ингибитором обратной транскриптазы, или противокашлевый препарат – алкалоид носкапин (Noscapine, **XIII**).

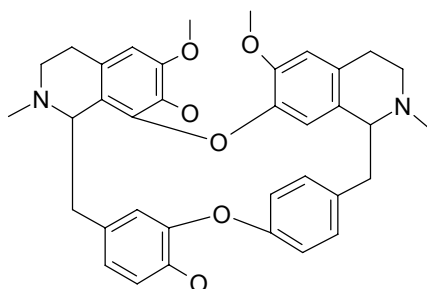


NORBERBAMINE-2 (XII)

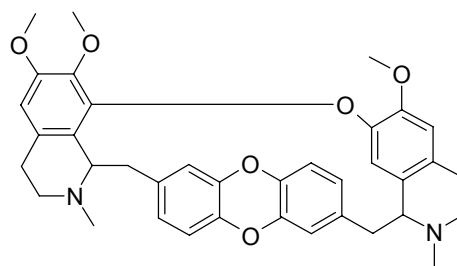


NOSCAPINE (XIII)

Другие представители макролидных изохинолиновых алкалоидов известны как антипаразитарные и антибактериальные препараты, например, протозоаид обамегин (Obamegine, **XIV**) и туберкулостатик фитонцид тетрандрин (Tetrandrine, **XV**):

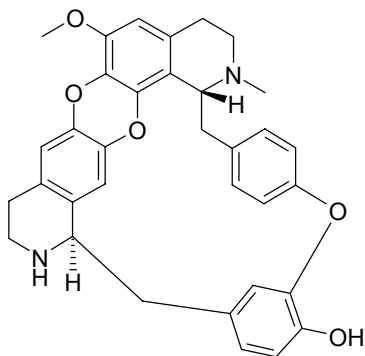
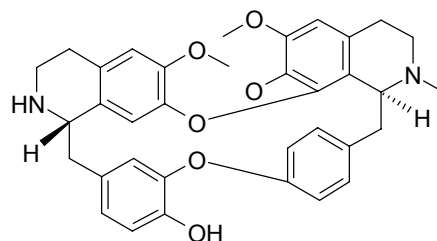


OBAMEGINE (XIV)

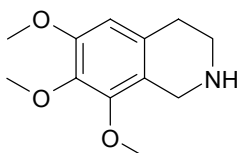
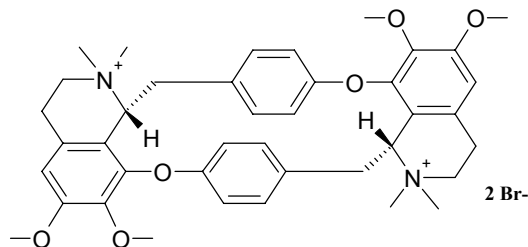
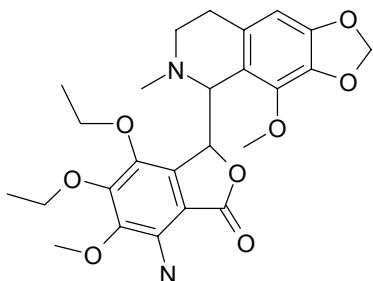
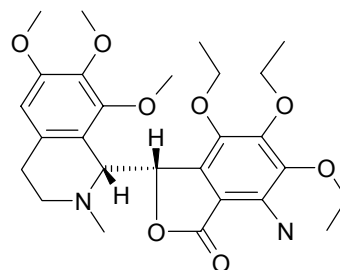


TETRANDRINE (XV)

Биологическая активность макролидных изохинолиновых алкалоидов в значительной степени определяется характером и положением заместителей. Так, алкалоиды микрантин (Micrantine, **XVI**), дафнолин (Daphnoline, **XVII**), имеющие, казалось бы, незначительные структурные отличия от **XV** и **XVI**, известны как антагонисты кальция и используются при лечении различных кардиоваскулярных патологий, в т.ч. при аритмиях:

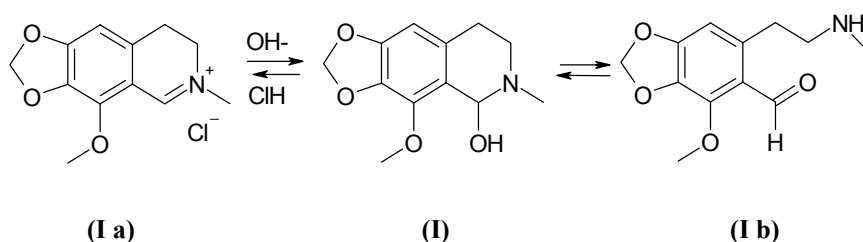
MICRANTHINE (**XVI**)DAPHNOLINE (**XVII**)

Перечень видов биологической активности изохинолиновых алкалоидов достаточно велик и достоин целого ряда обзоров. Поэтому ограничимся лишь некоторыми дополнительными примерами. Алкалоид ангалинин (Anhalinine, **XVIII**) известен как психомиметик, диметилбромид алкалоида циклеанина (Cycleanine, **XIX**) является релаксантом и гипотензивным агентом, а алкалоиды тритокуалин (Tritoqualine, **XX**) и альтокуалин (Altoqualine, **XXI**) – активные антигистаминные препараты, блокаторы H1-рецепторов, антагонисты серотонина и ингибиторы гистидиндекарбоксилазы, обладающие антиаллергическим эффектом:

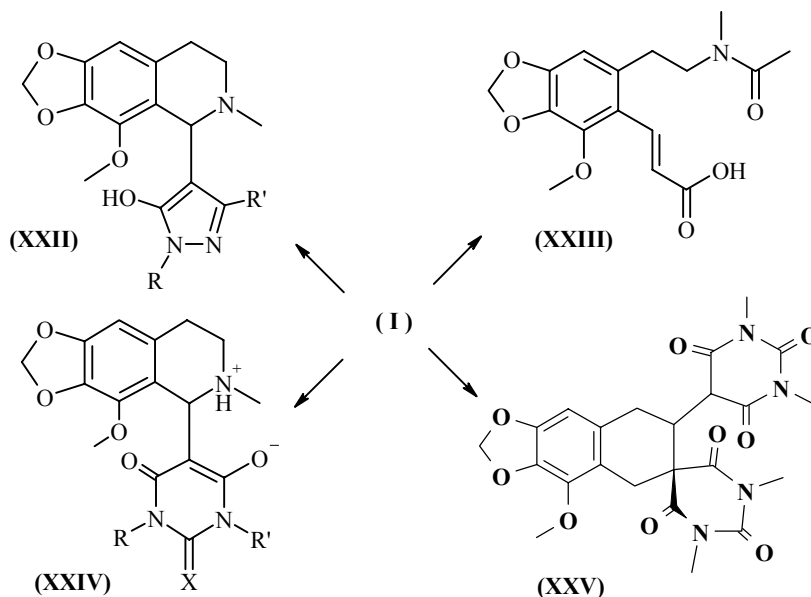
ANHALININE (**XVIII**)CYCLEANINE DIMETHOBROMIDE (**XIX**)TRITOQUALINE (**XX**)ALTOQUALINE (**XXI**)

Анализ информационных массивов WDI/WDA (Derwent) по биологически активным соединениям и лекарственным препаратам, а также баз данных Merck Index, Negwer и др. показывает, что в целом ряде случаев химическая модификация природных соединений приводит к увеличению специфического биологического действия и/или к появлению новых, подчас непредсказуемых биологических свойств. Эти данные легли в основу научных программ InterBioScreen, направленных на разработку новых методов модификации природных соединений с целью создания новых высокоактивных лекарственных препаратов. Ниже представлены результаты по одной из таких программ – изучению новых химических превращений алкалоида котарнин (Cotarnine, **I**).

Котарнин, псевдооснование изохинолиновой группы, полученное впервые в 1880 г., до настоящего времени среди соединений природного происхождения остается одним из наиболее интересных объектов исследования благодаря многогранной реакционной способности, обусловленной как кольчато-цепной таутомерией **I-Ib**, так и способностью в кислых средах образовывать азометиниевую систему **Ia**.

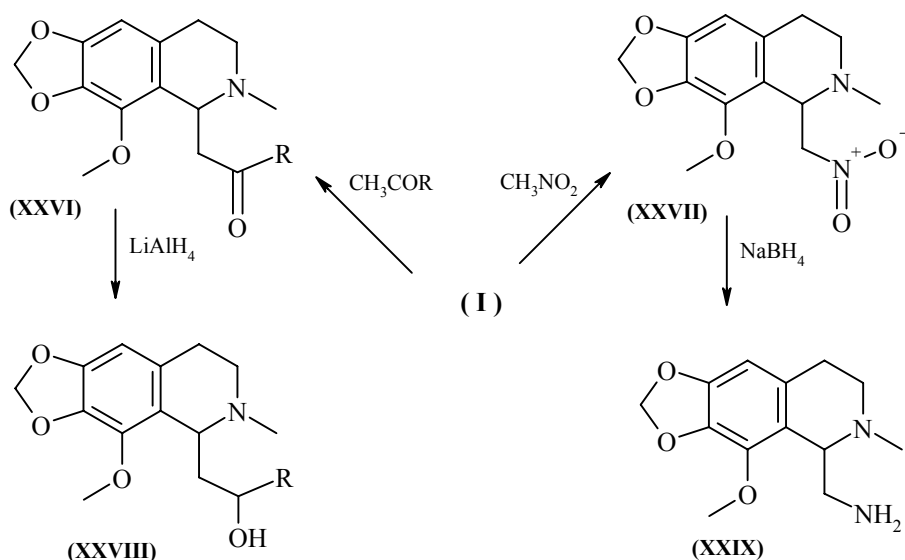


Соответственно в зависимости от условий котарнин способен реагировать как с электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами, вступая в реакции, характерные для систем **I**, **Ia** и **Ib**. Так, при взаимодействии **I** с барбитуровыми кислотами в водно-спиртовых растворах с высокими выходами (до 80%) образуются соединения **XXIV**, существующие, как правило, в виде цвиттер-ионов. Реакция включает образование промежуточного арилиденового производного барбитуровой кислоты с **Ib** с последующим внутримолекулярным присоединением по Михаэлю амина к активированной двойной связи. Аналогично котарнин реагирует с другими СН-кислотами, например, с пиразолонами с образованием соединений **XXII**. В то же время при обработке котарнина уксусным ангидридом с выходом 75% была выделена кислота **XXIII**, представляющая собой продукт конденсации альдегида **Ib** по ацетильной группе и ацилирования аминного фрагмента.

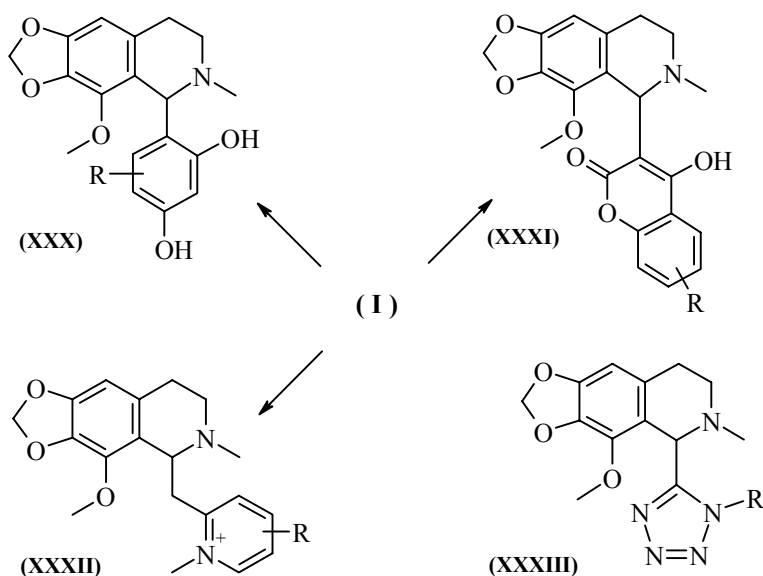


При взаимодействии котарнина с N,N-диметилбарбитуровой кислотой в кипящем ксилоле протекает необычная перегруппировка с образованием не описанной ранее гетероциклической системы **XXV**, структура которой доказана рентгеноструктурным анализом. В докладе обсуждается механизм образования соединения **XXV**.

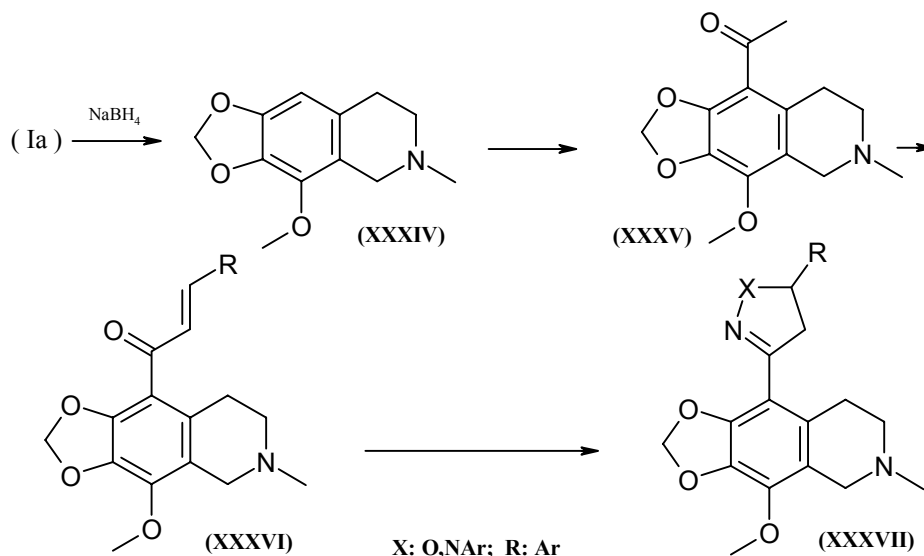
Высокая реакционная способность котарнина в реакциях с СН-кислотами на примере взаимодействия его с кетонами, ацетофенонами и нитрометаном была использована для синтеза новых важных синтонов для комбинаторной химии. Так, почти с количественными выходами были получены соединения **XXVI–XXIX**.



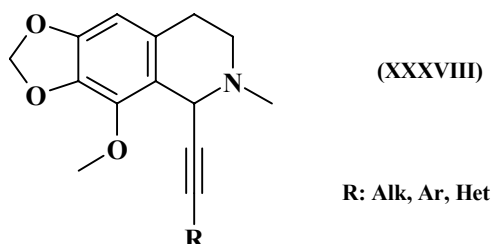
Аналогично при взаимодействии котарнина с фенолами, 4-гидроксикумаринами и кватернизованными пиколинами образуются соответствующие котарнилпроизводные **XXX–XXXII**, причем в последнем случае реакции протекают количественно. Взаимодействие котарнилхлорида **Ia** с изотиоцианидами и азидом натрия в метаноле при комнатной температуре приводит к тетразольным производным котарнина **XXXIII** с выходами 50-80%.



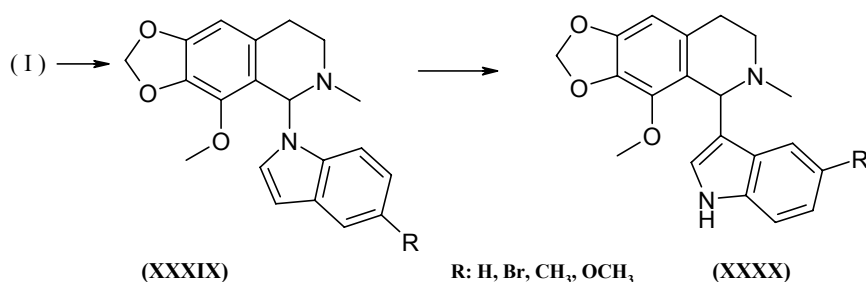
При восстановлении котарнилхлорида **Ia** боргидридом натрия образуется дигидрокотарнин **XXXIV**, который легко вступает в реакции электрофильного замещения по положению 5, в частности, ацилирования с образованием 5-ацетилдигидрокотарнина **XXXV**, из которого получены халконы **XXXVI**, а на их основе – серия 5-гетерилдигидрокотарнинов **XXXVII**.



При взаимодействии **Ia** с ацетиленидами серебра или меди при кратковременном нагревании в ацетонитриле образуются соответствующие ацетиленовые производные **XXXVIII**:

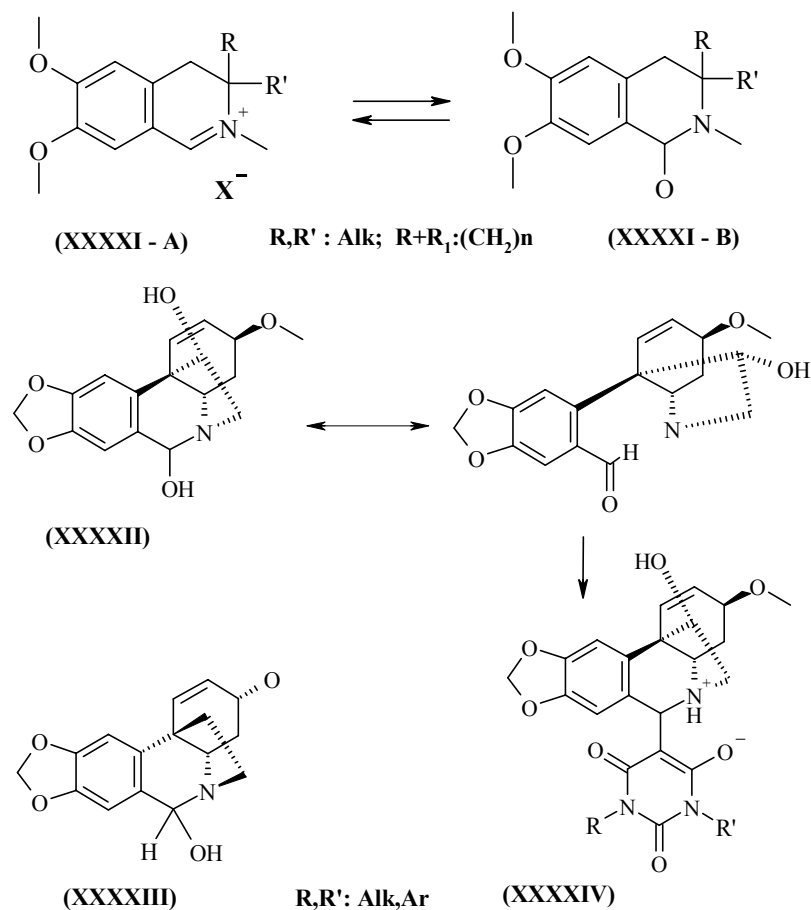


Особый интерес представляют реакции котарнина с образованием C-N связи. Найдено, что **I** реагирует с подавляющим большинством амидов, мочевин, гетероциклов, содержащих NH-кислотный фрагмент, по типу реакции Манниха с образованием 1-аминопроизводных котарнина. С индолами котарнин реагирует с образованием 1-(4-метокси-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-2H-1,3-метилendioкси-[4,5-g]изохинолил)индолов **XXXIX**:



Найдено, что при нагревании в водно-спиртовой среде соединения **XXXIX** претерпевают перегруппировку с образованием 3-индолил производных **XXXX**. Обнаруженная перегруппировка открывает новые возможности для синтеза индолил-3-дигидрокотарнинов, представляющих неизвестный ранее класс индольно-изохинолиновых систем.

По аналогии с котарнином в описанные выше реакции вступают его синтетические аналоги **XXXXI**, имеющие в солевой форме азометиниевый фрагмент (**A**), а в основной форме являющиеся аминалями (**B**), а также другие алкалоиды изохинолинового ряда – оксикринин (Hydroxycrinine **XXXXIII**), панкротин (Pancrotine, **XXXXII**) и другие. Так, из панкротина при взаимодействии с барбитуровыми кислотами впервые получены пиримидиновые производные алкалоида – цвиттерионные соединения **XXXXIV**:



В докладе также обсуждаются результаты работ InterBioScreen по полному синтезу ряда алкалоидных систем и некоторые новые синтетические подходы к конструированию алкалоидов и их миметиков на основе реакций автосборки.

Автор благодарит К.А. Краснова, Л.Ю. Ухина, А.И. Полякова, А.С. Фисюка и А.А. Зубенко за участие в экспериментальных работах по программе и в обсуждении результатов.

1. D. Beke. *Adv. in Heterocyclic Chem.* (Ed. A.R. Katritzky), **1**, P. 167 (1963).
2. J. Mann, R.S. Davidson, J.B. Hobbs at al. *Natural products: their chemistry and biological significance*, London, "Longman", 1993, 455 p.
3. А.А. Семенов. *Очерк химии природных соединений*, Новосибирск, "Наука", 2000, 664 с.
4. *Итоги исследования алкалоидоносных растений*, Ташкент, "Фан", 1993, 312 с.
5. М.Д. Машковский. *Лекарственные препараты*, Харьков, "Торгсин", 1998, 592 с.
6. K.W. Bentley. *Nat.Prod.Reports*, **9**, P.555 (1992).
7. H. Mohrle, B. Grimm. *Arch. Pharm.* (Weinheim), **319**, 11, P. 1018 (1986).
8. K. Harsanyi, D. Korbonits. *Magy. Kem. Foly.*, **81**, 10, P. 431 (1975), а также базы данных WDI/WDA (Derwent, London), Merck Index, IBS-NC2001 и др.

Костяновский Р.Г., Костяновский В.Р., Кадоркина Г.К., Торбеев В.Ю.

*Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук
117977, Москва, ул. Косыгина, 4*

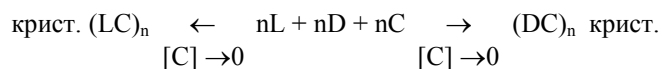
Интенсивный переход современной мировой фармации на производство энантиомерно чистых лекарств обусловлен тем, что все высшие организмы гомохиральны. Поэтому любое химическое воздействие на них в высокой степени энантиоселективно. Так, один из энантиомеров известного отравляющего вещества зоман в 100 раз токсичнее другого. Точно так же рацемат и энантиомеры любого лекарства различаются (всегда и часто очень сильно) по фармакологической активности и токсичности. Для наглядного пояснения сущности этих различий можно привлечь модель ключа и замка (предложенную Д.Е. Кошландом для субстрат-ферментного взаимодействия). Автомобильный ключ, как правило, асимметричен, и его зеркально противоположный дубликат не только не войдет в замок зажигания, но, застрявая в нем, будет препятствовать использованию оригинала. Подобно этому ведет себя рацемическое лекарство в отличие от подходящего к биорецептору энантиомера.

Л. Пастер (май 1848 г.) впервые разделил [1] энантиоморфные левые и правые кристаллы рацемического в целом конгломерата NaNH_4 тартрата тетрагидрата (1), а также показал, что оптической активностью обладают кристаллы, отдельно взятые из этого конгломерата [2], и первые кристаллы, выпавшие из его пересыщенного раствора [3] (см. также [4,5]). Важнейшее следствие этих общеизвестных экспериментов – возможность гомохиральной кристаллизации и, таким образом, спонтанного разделения на уровне монокристаллов.

Независимое теоретическое осознание этого фундаментального явления было начато, по-видимому, О. Браве во Франции в том же 1848 г. (кристаллические решетки Браве) и завершилось Е.С. Федоровым в России и А. Шенфлисом в Германии (1890-1891 гг.). Из 230 федоровских пространственных групп 65 – хиральные, поэтому все химические соединения, кристаллизующиеся в этих пространственных группах, образуют гомохиральные кристаллы (конгломераты) и способны к спонтанному кристаллизационному разделению на энантиомеры. Однако во всех способах разделения рацематов, разработанных Л. Пастером (сортировка кристаллов конгломерата «хиральным» экспериментатором, разделение через диастереомеры и под действием ферментов) и его школой (кристаллизация с оптически активной затравкой по Д. Герне [6]; см. также [7], с. 223) и многими другим [7-9], используются хиральные химические реагенты или «физические асимметрические силы» [9-12]. Следует особо отметить модификации 2-го способа Л. Пастера с применением нестехиометрического количества дорогого разделяющего хирального реагента [7]. В. Марквальд (1896 г.) использовал полумольное количество алкалоида при разделении виноградной кислоты, а В. Поп и С. Пиче (1899 г.) ввели элемент нейтрализации 2-й половины разделяемого соединения.

Нами предложены и реализованы простые идеи разделения конгломератов без использования хиральных реагентов (предварительные результаты [13] получены точно к 150-летию открытия Л. Пастера) [14]. Кристаллизация соли Пастера ($\pm$)-1 в виде конгломерата [7] (пространственная группа $P2_12_12$) определяется ахиральными аддендами (NaOH , NH_3 , H_2O), так как сама ($\pm$)-винная кислота дает гетерохиральные кристаллы (пространственная группа $P1$), поэтому указанные адденды мы называем конгломераторами (С).

При кристаллизации из пересыщенного раствора конгломерата 1-й образующийся левый (L) или правый (D) кристалл инициирует формирование себе подобных. При достаточном пересыщении по противоположному энантиомеру происходит его кристаллизация. Такой чередующийся процесс приводит к получению рацемического осадка. При подобной кристаллизации с недостатком конгломератора естественно ожидать, что по мере осаждения 1-го энантиомера не столь значительным будет пересыщение по 2-му в виде аддукта с конгломератором из-за снижения концентрации последнего (схема 1).



Действительно, при кристаллизации соли Пастера из H_2O при $18^\circ C$ через 1 день с выходом 36% выделяются кристаллы $(\pm)$ -**1**, тогда как в тех же условиях кристаллизация с полумольным количеством Na_2CO_3 дает с 30%-ным выходом $(-)$ -**1** (оптическая чистота 55%). При повторении такого опыта с внесением в пересыщенный раствор произвольного кристалла из конгломерата $(\pm)$ -**1** получен осадок $(+)$ -**1** (выход 35%, оптическая чистота 65%). Этот прием является существенной модификацией метода Д. Герне, так как исключает использование внешней хиральной затравки. Его можно назвать *internal entrainment procedure*. И, наконец, оптическую чистоту образца $(-)$ -**1** удастся повысить до 80% путем его кристаллизации при $30^\circ C$ (1 день), отделения осадка рацемата $(\pm)$ - $NaNH_4$ тартрат H_2O и упаривания маточного раствора. Таким образом, открытые Я. Вант-Гоффом температурные условия образования конгломератов [15] можно использовать для повышения оптической чистоты путем последовательной рацемат-конгломерат кристаллизации.

Рацематы координационных комплексов впервые разделены А. Вернером (1911 г.) с применением хиральных реагентов [16] (см. также [17,18]). Позднее показано, что многие из них образуют конгломераты [17,18], например, $cis-[Co(NO_2)_2(en)_2]Cl$ (**2**) (пространственная группа $P2_1$). Нами обнаружено, что аналог последнего - $cis-[Co(NO_2)_2(en)_2]Br$ (**3**) также является конгломератом, так как его отдельные кристаллы обладают оптической активностью. Это подтверждено рентгеноструктурным анализом монокристалла $(\pm)$ -**3** (пространственная группа $P2_1$). При этом **2** и **3**, подобно **1**, подвергаются разделению кристаллизацией из пересыщенных растворов с внесением в качестве затравки их индивидуальных кристаллов. И, наконец, известно [19], что бромид **3** в 3,6 раза менее растворим, чем **2**. Поэтому кристаллизацией из водного раствора хлорида $(\pm)$ -**2**, содержащего полумольное количество $NaBr$ в качестве конгломератора, нам удалось получить оптически активный бромид $(-)$ -**3** или $(+)$ -**3** с выходами 15-30% и оптической чистотой 20-50%.

Хиральная аммониевая соль $Me(Et)N^+(Allyl)PhI^-CHCl_3$ (**4**) образует конгломерат, что следует из наблюдаемой гемиздрии [20] и оптической активности его монокристаллов [21]. Нами это подтверждено методом PCA (пространственная группа $P2_12_12_1$) [21b]. Очевидно, что в **4** молекула $CHCl_3$ является конгломератором. После удаления $CHCl_3$ вакуумированием растертой соли **4** (контроль по ЯМР) кристаллизацией из $EtOH-Et_2O$ с полумольным количеством $CHCl_3$ нами получен энантиомер $(+)$ -**4** с выходом 35% и оптической чистотой 61%. Подобное разделение наблюдалось нами ранее [22] для нового конгломерата, кристаллизующегося с 0,5 моля CCl_4 .

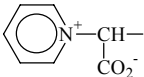
Высокая эффективность рассматриваемого метода разделения рацематов продемонстрирована на примере солей α -фенилэтиламина, одного из простейших, доступных и широко применяющихся хиральных аминов [23].

Известно, что сульфат [7], а также циннамат [24a-d] **5** и сукцинат [24e] **6** α -фенилэтиламина – конгломераты. Используя этот факт, Д. Козма и сотр. добились повышения оптической чистоты частично обогащенного амина [25], а К. Сайго с сотр. [24a] описали классическое разделение $(\pm)$ -**5**. Смесь циннамата и хлоргидрата (мольное соотношение $\sim 1:2$) с затравкой $(+)$ -**5** кристаллизовали из H_2O - $MeOH$ (2:3) и получали 1-ю порцию кристаллов $(+)$ -**5** (выход 22%, оптическая чистота 75%). К маточному раствору добавляли примерно эквивалентное выпавшему количество $(\pm)$ -**5** и затравку $(-)$ -**5** и отделяли кристаллы $(-)$ -**5** (выход 35%, оптическая чистота 85%). В эту процедуру нами введено существенное изменение - мы не вносили затравку оптически активной соли **5**. В аналогичном эксперименте с самоупариванием получено 3 порции кристаллов с чередующимся знаком оптического вращения (с общим выходом 35% и оптической чистотой до 95%). Это разделение мы называем методом одного конгломерата. В методе двух конгломератов при кристаллизации эквимольной смеси **5** и **6** получено 4 порции кристаллов $(+)$ -**5** с выходом 45% и оптической чистотой от 30 до 54%. Из маточного раствора выделен $(-)$ -**6** с выходом 35% и оптической чистотой 40%. Соли **5** и **6** различаются по растворимости и другим свойствам и легко идентифицируются по спектрам ЯМР, поэтому их можно назвать квази-диастереомерами. Следует

подчеркнуть, что в методах одного и двух конгломератов однократная кристаллизация дает продукт с оптической чистотой до 95,6%.

Подобные методы можно использовать для разделения аминокислот в виде солей с ароматическими сульфокислотами, которые являются конгломератами [26].

Идея с недостатком конгломератора (схема 1) распространена нами на кристаллизацию с недостатком ахирального реагента-солюбилизатора, способствующего повышению растворимости разделяемого соединения. Как отмечалось выше, комплексы Вернера **2** и **3** сильно различаются по растворимости, поэтому анион Cl^- можно рассматривать как солюбилизатор, и при кристаллизации с его недостатком следует ожидать спонтанного разделения. Действительно, однократная кристаллизация эквимольной смеси рацематов **2** и **3** дает (-)-**3** или (+)-**3** с выходами 15-20% и оптической чистотой 50-60%.

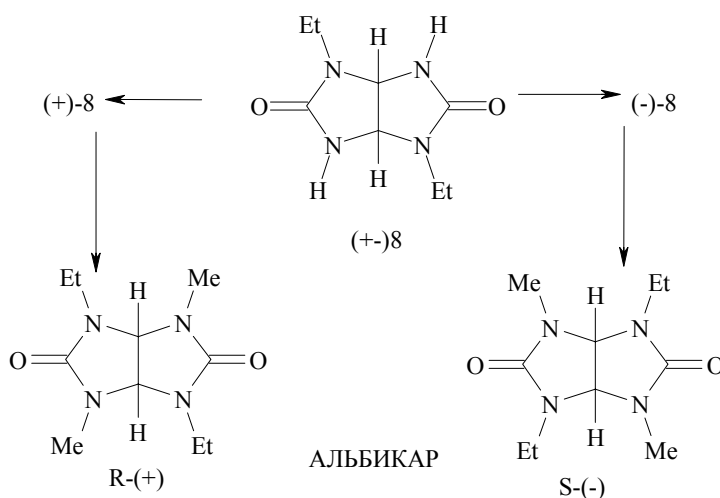
Другой объект для подобного разделения найден нами в структурном исследовании "N-сукцинопиридина" [27] -  (7) аддукта Ру с малеиновой кислотой:

(пространственная группа $P2_12_12_1$). Нами обнаружено, что быстрое упаривание раствора эквимольной смеси Ру – малеиновая кислота дает только малеинат пиридиния, тогда как при длительном его выдерживании (1-2 недели) образуются блестящие прозрачные кристаллы аддукта **7** с $T_{\text{пл}}$ 214°C, каждый из которых обладает оптической активностью. Кристаллизацией ($\pm$)-**7** из H_2O с полумольным количеством Ру или $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ получены (-)- и (+)-**7** с выходом 12-15% и оптической чистотой 40-70%.

Нами начат систематический поиск [22,28] и конструирование [29] конгломератов. Рассмотренные методы уже позволили повысить эффективность абсолютного асимметрического синтеза на примере соли **4** [21b].

Предложенные методы могут быть широко использованы для спонтанного разделения хиральных лекарств или их синтетических предшественников, кристаллизующихся в виде конгломератов. Это продемонстрировано нами на примере замещенных гликоурилов [29a, 30].

Известно, что рацемат 2,6-диэтил-4,8-диметилгликоурила (альбикар) обладает психотропной активностью (транквилизатор и антидепрессант [29a]). Очевидна перспектива улучшения его фармакологических свойств в энантимерно чистой форме. Поэтому проведен анализ возможностей спонтанного разделения [30]. Сам альбикар кристаллизуется в рацемической форме (пространственная группа $P2_1/a$, см. ссылку в [30]) и его спонтанное разделение невозможно. Поэтому изучены его синтетические предшественники 2,6-диметилгликоурил и 2,6-диэтилгликоурил **8**. Оказалось, что оба кристаллизуются в виде конгломератов (пространственные группы $P2_12_12_1$ и $P4_12_12$ соответственно [29a, 30]). Однако первый легко сокристаллизуется с побочным синтетическим продуктом и поэтому крайне трудно выделяется. Поэтому в качестве полупродукта выбран **8**, который подвергается легкому спонтанному разделению на энантиомеры. Последующим N-метилированием (Me_2SO_4) получены оба энантиомера альбикара.



Таким образом, открываются наиболее простые пути к хиральным лекарствам.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской академии наук и Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 00-03-32738, № 00-03-81187Bel) и ИИТАС (грант № 99-0157).

1. (a) L. Pasteur, *Ann. Phys.*, 1848, **24**, 442; *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1848, **26**, 535.
(b) L. Pasteur, *Lecons de chimie professees en 1860. Soc. Chim. de Paris*, Paris, 1861 (Л. Пастер, Избранные труды, ред. А.А. Имшенецкий, *Изв. Акад. наук СССР*, Москва, 1960, т. 1, с. 11).
2. L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.*, 1850 (3), **28**, 56.
3. L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.*, 1852, **34**, 30.
4. G.B. Kauffman, R.D. Myers, *J. Chem. Ed.*, 1975, **52**, 777.
5. G.B. Kauffman, I. Bernal, H.-W. Schütt, *Enantiomer*, 1999, **4**, 33.
6. D. Gernez, *Compt. rend. Acad. Sci.*, 1866, **63**, 843.
7. J. Jacques, A. Collet, S.H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolution*, Krieger Publ. Comp., Malabar, Florida, 1994.
8. Collet, in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, ed. D. N. Reinhoudt, Pergamon, 1996, vol. 10, ch. 5, pp. 13-149; (b) A. Collet, *Enantiomer*, 1999, **4**, 157.
9. W.A. Bonner, *Origin Life Evol. Biosphere*, 1994, **24**, 63; 1995, **25**, 175; 1996, **26**, 27.
10. V.I. Goldanskii, in *The Role of Radiation in the Origin and Evolution of Life*, eds. M. Akaboshi, N. Fujii, R. Gonzales, *Kioto University Press*, Kioto, Japan, 2000, pp. 291-321; (b) V. I. Goldanskii, *Chem. Phys. Rep.*, 1999, **18**, 627 (*Хим. физ.*, 1999, **18**, 3).
11. M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jimenez, J.C. Palacios, L.D. Barron, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 2391.
12. Y. Inoue, H. Tsuneishi, T. Hakushi, K. Yagi, K. Awazu, H. Onuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1996, 2627.
13. R.G. Kostyanovsky, *Six impossible things in stereochemistry*. Invited lecture at Paul Walden Symposium, April 20, 1998, Riga, Latvia (see in: P. Trapencieris, *Khim. Geterotsycl. Soedin.*, 1998, no. 5, 712 (in Russian)); (b) V.R. Kostyanovsky, *Configuration stability and spontaneous resolution of asymmetric nitrogen compounds*, Diploma work, Department of Chemistry, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, June 5, 1998; (c) R.G. Kostyanovsky, *From predetermined spontaneous resolution of homochiral crystals to the origin of bihomochirality. Interdisciplinary Symposium on Biological Homochirality*, Serramazzoni (Modena), Italy, September 6-12, 1998, Abstracts OP20, p. 41; (d) R.G. Kostyanovsky, G.K. Kadorkina, V.R. Kostyanovsky. *Predetermined spontaneous breaking of symmetry, V-th Scientific Conference of N.N. Semenov Institute of Chemical Physics*, Russ. Acad. Sci., Moscow, March 1999, Abstracts, p. 60 (in Russian); (e) V.R. Kostyanovsky. *Racemates resolution involving no chiral reagents, First workshop on organic chemistry and catalysis between Russ. Acad. Sci. and Bayer AG, Moscow*, February 7-8, 2000, Abstracts, p. 24.
14. R.G. Kostyanovsky, V.R. Kostyanovsky, G.K. Kadorkina, V.Yu. Torbeev, *Mendeleev Commun.*, 2000, **3**, 83.
15. J.H. Van't Hoff, C.M. Van Deventer, *Z. Physik. Chem.*, 1887, **1**, 165.
16. Werner, *Ber.*, 1911, **44**, 1887.
17. Bernal, G.B. Kauffman, *J. Chem. Ed.*, 1987, **64**, 604.
18. G.B. Kauffman, I. Bernal, *J. Chem. Ed.*, 1989, **66**, 293.
19. K. Yamanari, J. Hidaka, Y. Shimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1973, **46**, 3724.
20. E. Wedekind, *Zur Stereochemie des fünfwertigen Stickstoffs*, Leipzig, 1899, s. 56; (b) A. Fock, *Zeitschr. Krist.*, 1902, **35**, 399; (c) E. Wedekind, *Ber.*, 1903, **36**, 3793.
21. E. Havinga, *Biochim. Biophys. Acta*, 1954, **13**, 171; (b) R.G. Kostyanovsky, V.R. Kostyanovsky, G.K. Kadorkina and K.A. Lyssenko, *Mendeleev Commun.*, 2001, **1**, 1.
22. R.G. Kostyanovsky, A.P. Avdeenko, S.A. Konovalova, G.K. Kadorkina, A.V. Prosyaniuk, *Mendeleev Commun.*, 2000, 16.
23. E. Juaristi, J. Escalante, J.L. Leon-Romo, A. Reyes, *Tetrahedron Asymm.*, 1998, **9**, 715.

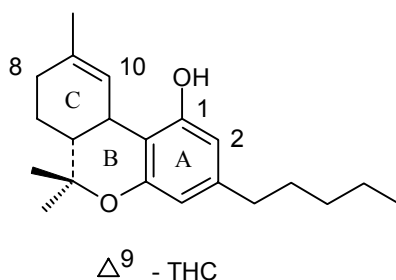
24. H. Nohira, M. Kai, M. Nohira, J. Noshikawa, T. Hoshiko, K. Saigo, *Chem. Lett.*, 1981, 951; (b) K. Saigo, H. Kimoto, H. Nohira, K. Yanagi, M. Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, **60**, 3655; (c) K. Saigo, Y. Hashimoto, K. Kinbara, A. Sudo, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*, 1996, **108**, 555; (d) K. Kinbara, Y. Hashimoto, M. Sukegawa, H. Nohira, K. Saigo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 3441; (e) D. Kozma, Z. Bocskei, K. Simon, E. Fogassy, *J. Chem. Soc.*, Perkin Trans. 2, 1994, 1883.
25. D. Kozma, Z. Madarasz, M. Acs, E. Fogassy, *Chirality*, 1995, **7**, 381; (b) D. Kozma, E. Fogassy, *Enantiomer*, 1997, **2**, 51.
26. H. Kimoto, K. Saigo, Y. Ohashi, M. Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, **62**, 2189.
27. M.N. G. James, M. Matsushima, *Acta Cryst.*, 1976, **B32**, 999.
28. R.G. Kostyanovsky, P.E. Dormov, P. Trapenzieris, B. Strumfs, G. K. Kadorkina, I.I. Chervin, I.Ya. Kalvin's, *Mendeleev Commun.*, 1999, 26; (b) D.A. Lenev, K.A. Lyssenko, R.G. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.*, 2000, no. 7.
29. R.G. Kostyanovsky, K.A. Lyssenko, G.K. Kadorkina, O.V. Lebedev, A.N. Kravchenko, I.I. Chervin, V.R. Kostyanovsky, *Mendeleev Commun.*, 1998, 231; (b) R.G. Kostyanovsky, K.A. Lyssenko, Yu.I. El'natanov, O.N. Krutius, I.A. Bronzova, Yu.I. Strelenko, V.R. Kostyanovsky, *Mendeleev Commun.*, 1999, 106; (c) R.G. Kostyanovsky, K.A. Lyssenko, D.A. Lenev, Yu.I. El'natanov, O.N. Krutius, I.A. Bronzova, *Mendeleev Commun.*, 1999, 151; (d) R.G. Kostyanovsky, K.A. Lyssenko, D.A. Lenev, *Mendeleev Commun.*, 1999, 154; (e) R.G. Kostyanovsky, K.A. Lyssenko, V.R. Kostyanovsky, *Mendeleev Commun.*, 2000, 44.
30. R.G. Kostyanovsky, K.A. Lyssenko, B.B. Averkiev, A.N. Kravchenko, O.V. Lebedev, G.K. Kadorkina and V.R. Kostyanovsky, *Mendeleev Commun.*, 2001, in press.

Новые гетероциклические соединения для изучения эндоканнабиноидной биохимической системы

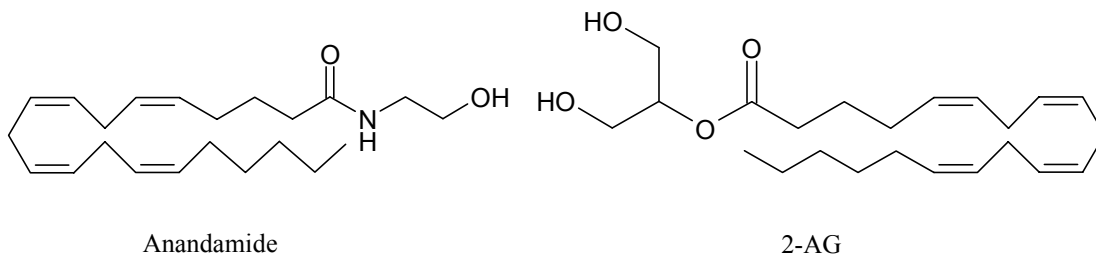
Макрияннис А.

*Pharmaceutical Sciences and Molecular and Cell Biology
University of Connecticut, Storrs, CT, 06269, USA*

Применение *Cannabis*, который присутствует во многих растениях, произрастающих по всему миру, в медицинских целях побуждает многочисленные исследовательские лаборатории к поиску путей синтеза и разработки новых терапевтических средств, обладающих высокой активностью и селективностью. За последние 50 лет эти усилия привели к синтезу сотен новых соединений, которые имеют сходство с (-)- Δ^9 -тетрагидроканнабиолом (Δ^9 -THC), выступающим в качестве прототипа и являющимся активной составляющей *Cannabis*. Это соединение относится к классу трициклических терпенов с характерным «фенольным» гидроксилом в положении 1 ароматического цикла А и н-пентильной боковой цепью в положении 3 этого же цикла. Корреляционные исследования строения и биологической активности среди различных групп каннабиноидных аналогов выявили возможность значительно усилить их биологическую активность путем модификации боковой алифатической цепи и введением ОН-группы в положение 9 кольца С.



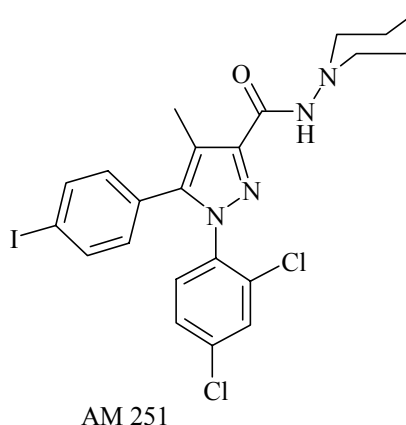
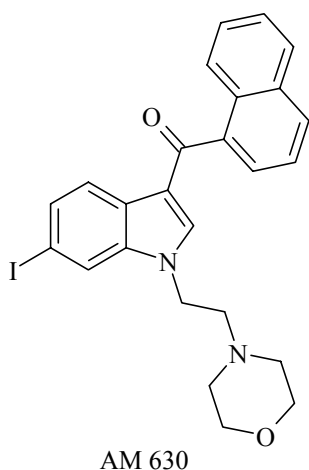
Хотя биологическая активность многих синтетических аналогов каннабиноидов в несколько сотен раз превышает активность природного соединения, их терапевтическая полезность и применение в некоторой степени ограничены вследствие нежелательных побочных эффектов. Тем не менее доступность этих более активных аналогов сделала возможным выяснение молекулярного механизма действия соединений данного, весьма привлекательного класса терпеноидных молекул. Последние 15 лет свидетельствуют о значительной научной активности в этом направлении, что привело к открытию двух G-протеин-связанных рецепторов, -CB1 и CB2. Так, CB1 рецептор впервые был обнаружен в мозге млекопитающих и затем был найден в ряде иных органов (сердце, протоки семенников, матка, а позднее и в сперме). Наоборот, CB2 рецептор



впервые был найден в периферии селезенки и, как предполагается, он вовлечен в модуляцию иммунной системы. Однако было доказано, что оба семейства эндогенных каннабиноидов (эндоканнабиноидов) проявляют активность путем взаимодействия с вышеуказанными рецепто-

рами. Прототипом 1-го семейства эндоканнабиноидов является арахидонил этаноламид (или анандамид), в то время как 2-е семейство включает в качестве главного представителя - 2-арахидонил глицерин (2-AG).

Известно, что эндоканнабиноиды дезактивируются гидролитически под действием энзимов, например, анандамид гидролазы, и попадают в клетку с помощью транспортного белка. В настоящее время обнаружены 4 эндоканнабиноидных протеина, которые вовлечены в модуляцию эндоканнабиноидной биохимической системы. Имеются также доказательства существования других эндоканнабиноидных белков, которые еще предстоит охарактеризовать. Эндоканнабиноидные белки могут быть использованы в качестве шаблонов для дизайна и синтеза высокоактивных и селективных соединений с потенциальной терапевтической ценностью.



В течение последних 15-ти лет наша лаборатория принимает участие в планировании и синтезе эффективных и селективных лигандов для каждого из вышеупомянутых белков. Многие из этих новых соединений были использованы для выяснения биохимических и фармакологических аспектов функционирования эндоканнабиноидной системы. Кроме каннабиноидных структур, нами были обнаружены новые соединения-каннабимиметики, принадлежащие к структурно различным классам соединений. Наибольшего внимания заслуживает класс аминокетилиндолов (AAIs), в котором найдены исключительно селективные агонисты CB1 и CB2 и антагонисты рецептора CB2 (например, AM630). Также очень перспективен класс пиразолов, в котором обнаружены высокоселективные антагонисты рецепторов CB1 и CB2 (например, AM251). Кроме того, в нашей лаборатории разработаны превосходный ингибитор анандамид амидазы и ингибитор транспорта анандамида. Далее, синтезированные нами соединения были использованы для установления трехмерной структуры 4-х вышеупомянутых эндоканнабиноидных протеинов.

В докладе будет дано подробное обсуждение наших достижений в области синтеза некоторых наиболее перспективных гетероциклических лигандов-каннабимиметиков, а также наших исследований с использованием химических, биохимических и биофизических подходов, которые были направлены на получение информации о структурных особенностях молекул-лигандов, необходимых для активации и/или дезактивации CB1 и CB2 рецепторов.

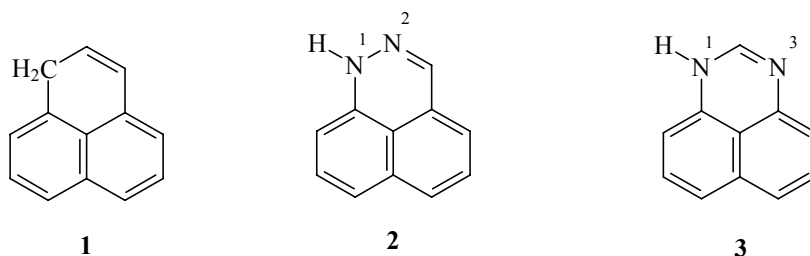
Исследования поддерживались грантами DA9158, DA03801 и DA07215 (from the National Institute on Drug Abuse).

Межеричкий В.В.

НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета
344091, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2

Номенклатура

Свое название 1Н-1,2-диазафенален **2**, который в дальнейшем именуется сокращенно - диазафенален, получил от соответствующего углеводорода **1**, у которого метиленовая и соседняя с ней метиновая группы заменены атомами азота N¹ и N², причем N¹-атом относится к гетероатомам т.н. “пиррольного” типа, а N² - “пиридинового”.

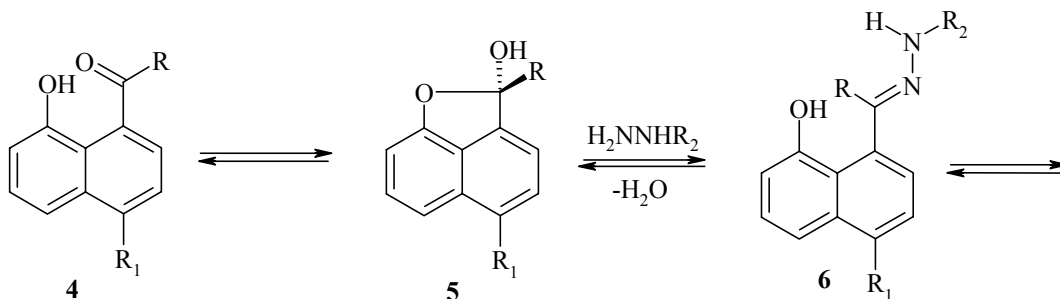


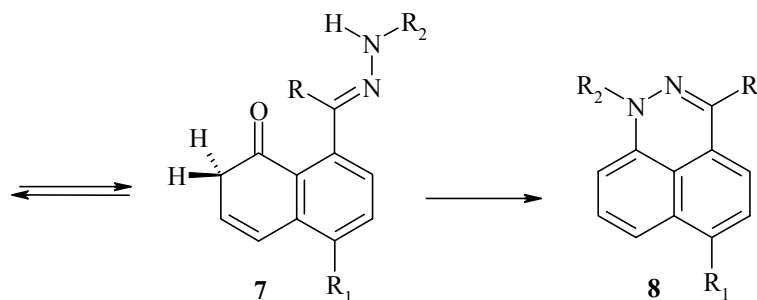
Диазафенален **2** изомерен т.н. перимидину, который в рамках используемой в статье номенклатуры может именоваться как 1Н-1,3-диазафенален.

Методы построения диазафеналенового ядра

Первые представители диазафеналенов **8** (R=Me, Ph; R¹=R²=H) были получены Лаци и Смитом в 1971 году [1] длительным (3 часа) кипячением соответствующих пери-гидроксикетонов **4** с гидразин-гидратом в этиленгликоле в атмосфере азота.

Позднее [2] в тех же условиях из пери-гидрокси-нафталяльдегида **4** (R=R¹=H) синтезирован простейший представитель ряда диазафеналенов **8** (R=R¹=R²=H). Побочным соединением в этой реакции является 8-метил-1-нафтол - продукт восстановления формильной группы гидразином.



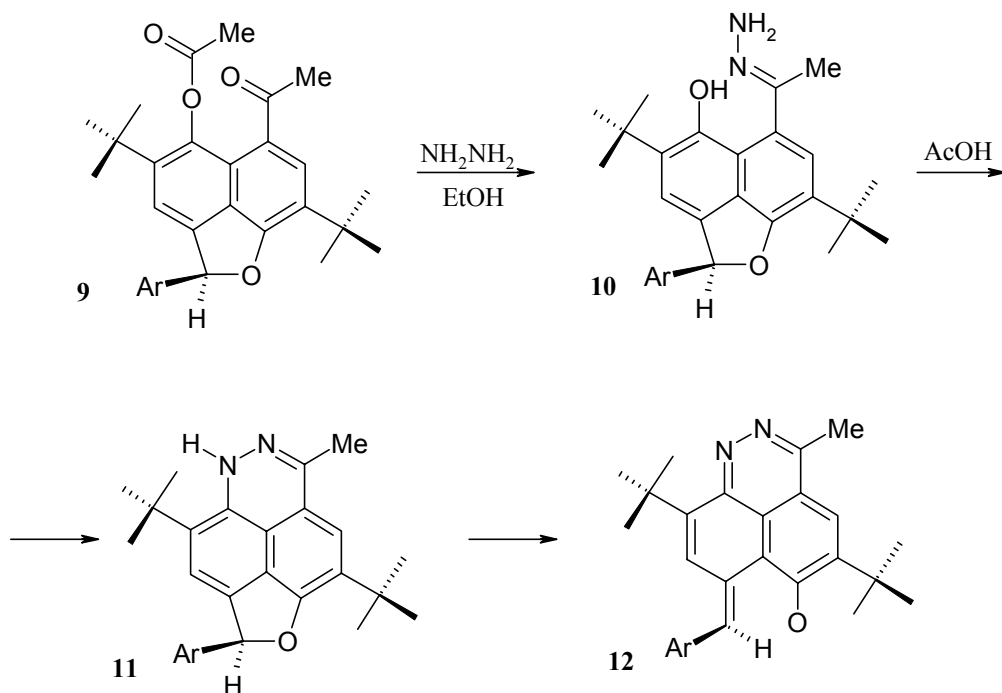


Проводя систематические исследования реакций гетероциклизации пери-гидроксиафтоильных соединений **4** ($R^1=\text{OMe}$), мы обнаружили, что при смешении пери-гидроксикетонов **4** ($R=\text{Alk}, \text{Ar}, \text{CH}_2\text{Ar}$) с гидразин-гидратом в спирте при комнатной температуре очень быстро образуются гидразоны **6**, при кипячении которых в спирте в течение нескольких минут, т.е. в условиях значительно более мягких, чем в работе [1], образуются 6-метоксизамещенные диазафеналены **8** ($R^1=\text{OMe}$). Легкость образования гидразона **6**, по-видимому, связана с тем, что атаке молекулой гидразина подвергается не сам пери-гидроксикетон **4**, а его циклический таутомер **5**. Очевидно, этот процесс протекает по S_N^2 -механизму, поскольку катионоидный характер атакуемого C^2 -атома соединений **5** подтверждается легкостью образования из них катионов нафто[*bc*]фурилия в кислых средах [3, 4]. Акту гетероциклизации гидразонов, по-видимому, предшествует прототропная трансформация нафтольной формы **6** в кетонную **7**. Как оказалось, в реакцию может вступать не только гидразин-гидрат, но и монозамещенные гидразины. При этом основность атома азота, участвующего в замыкании гетерокольца ($7 \rightarrow 8$), оказывает существенное влияние на скорость протекания этого процесса. Так, для завершения реакции 4-метокси-8-гидроксиацетонафтона **4** ($R=\text{Me}, R^1=\text{OMe}$) с гидразином при нагревании в спирте требуется 40-50 минут, тогда как с метилгидразином достаточно 7-10 минут. Основность связанного с фенилом атома азота в фенилгидразоне **6** ($R^2=\text{Ph}$) оказывается недостаточной для замыкания гетерокольца в этих условиях, которое, однако, происходит при кипячении компонентов в этиленгликоле [5]. Полученные в нашей лаборатории данные и приведенные выше комментарии к ним были опубликованы в 1981 году [6], с указанием приоритета Лаци и Смита [1,2] и преимуществ наших методик.

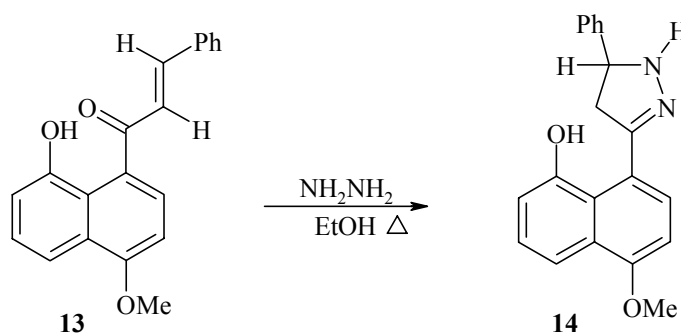
Интересно, что в мягких условиях из пери-гидроксиафталальдегида **4** ($R=\text{H}, R^1=\text{OMe}$) даже при большом избытке гидразина образуются азины, однако при кипячении этого альдегида с гидразином в этиленгликоле так же, как и в работе [2], был получен соответствующий диазафенален **8** ($R=R^2=\text{H}, R^1=\text{OMe}$) [6].

Гидразид пери-гидроксиафтойной кислоты **4** ($R=\text{NHNH}_2$) не удалось подвергнуть гетероциклизации даже при длительном кипячении в этиленгликоле [6].

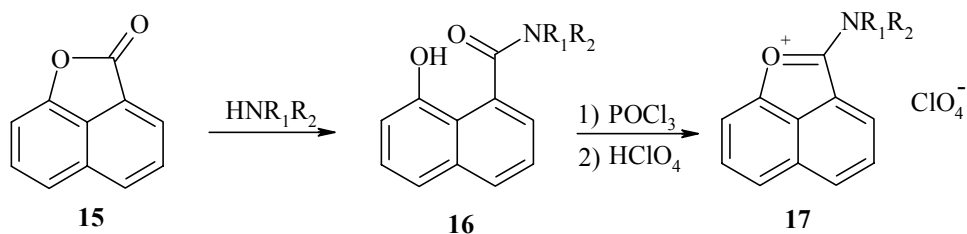
Получение диазафеналенов можно осуществлять при нагревании с гидразинами пери-ацилоксикетонов [6] – синтетических предшественников пери-гидроксикетонов **4** для случаев, когда $R^1=\text{OMe}$ [4]. Этот синтетический прием использован при синтезе бис-пери-аннелированных гетероциклов **11**, которые в условиях образования трансформируются в более устойчивую форму **12** [7].

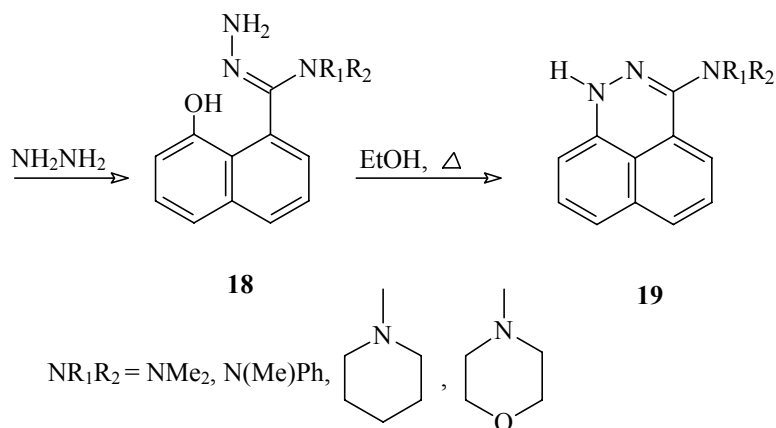


Попытка получить 3-стирилзамещенный диазафенален **8** ($\text{R}=\text{PhCH}=\text{CH}-$, $\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{H}$) из стирилкетона **13** привела к пиразолину **14** [8].



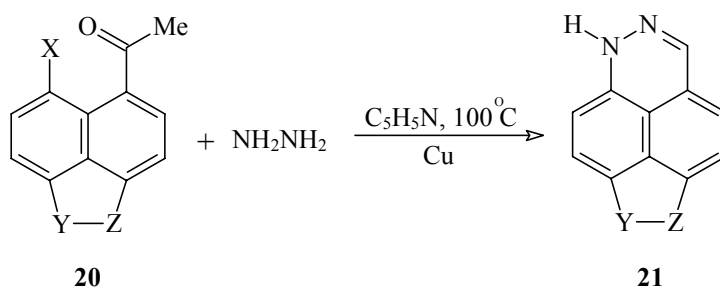
Для введения в положение 3 диазафеналенового ядра дизамещенной аминогруппы был разработан способ [9], представленный на схеме:





Необходимость получения нафто[*вс*]фурилиевых солей **17** обусловлена тем, что синтез amidrazонов **18** напрямую, реакцией амидов **16** с гидразином, невозможен вследствие слабой электрофильности амидного карбонила. Целевые диазафеналены **19** образуются при непродолжительном кипячении amidrazонов **18** в спирте.

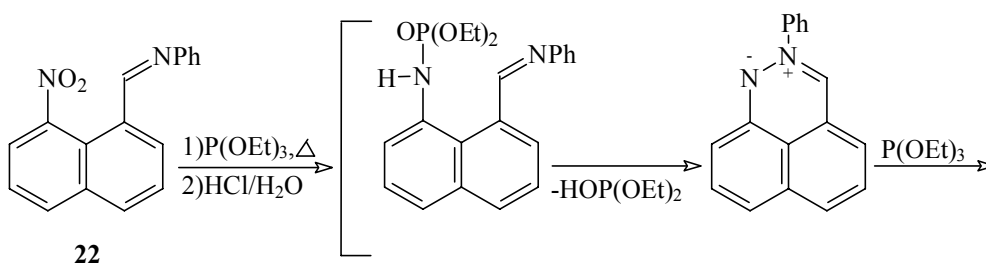
Для построения диазафеналенового ядра в качестве исходных веществ могут применяться пери-галоидзамещенные кетоны **20**. Этот способ был использован для синтеза более сложных производных диазафеналена **21** [10].

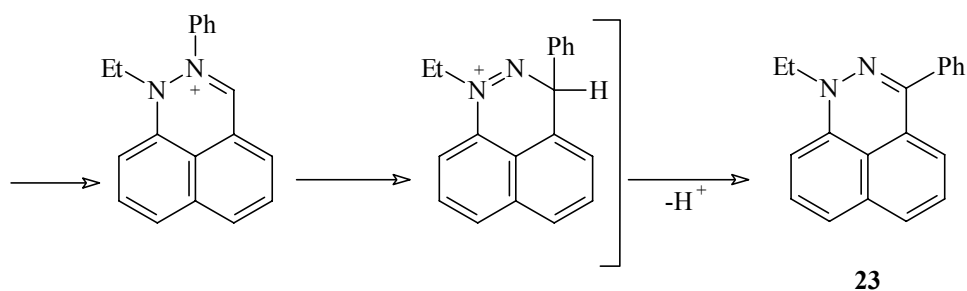


a) $Y=Z=CH_2$; b) $Y=C=O, Z=NH$; $X=Br, I$

В данном случае внутримолекулярная замена галоида на группу NH катализируется медным порошком.

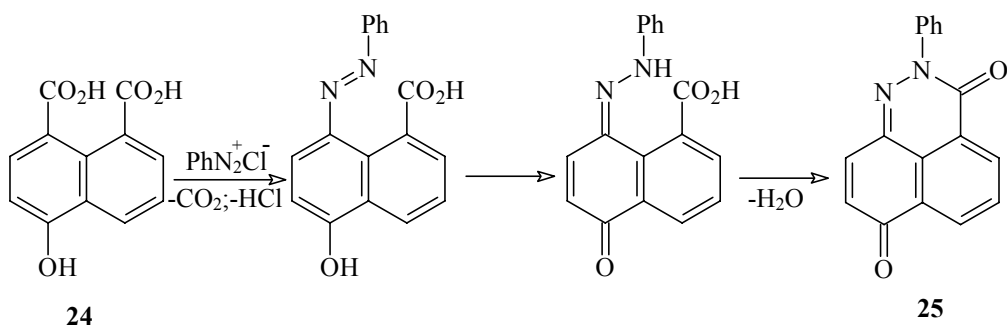
Описаны специфические примеры получения отдельных производных диазафеналена, которые не носят препаративного характера и не могут иметь статуса общего метода синтеза этих гетероциклов.



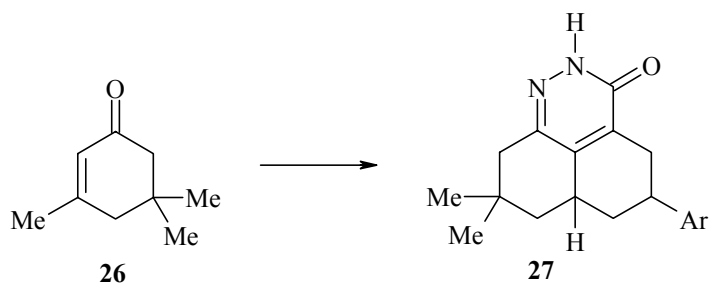


Так, при нагревании азометина пери-нитронафталяльдегида **22** с триэтилфосфитом ряд последовательно протекающих процессов, отраженных на схеме, завершается образованием диазафеналена **23** [11].

Другой пример получения окисленного диоксо-производного со скелетом диазафеналена **25** основан на азосочетании 5-гидроксинафталевой кислоты **24** с хлоридом фенилдиазония [12].

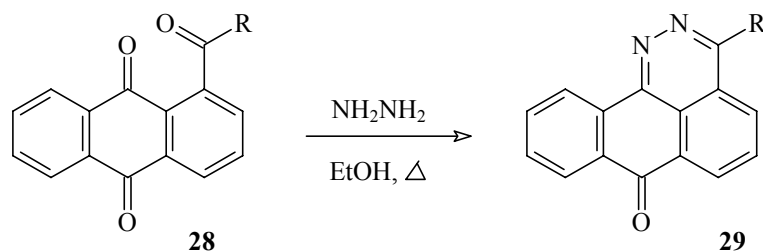


Недавно описан синтез гетероциклов со скелетом диазафеналена **27** из изофорона **26** и его производных [13]:

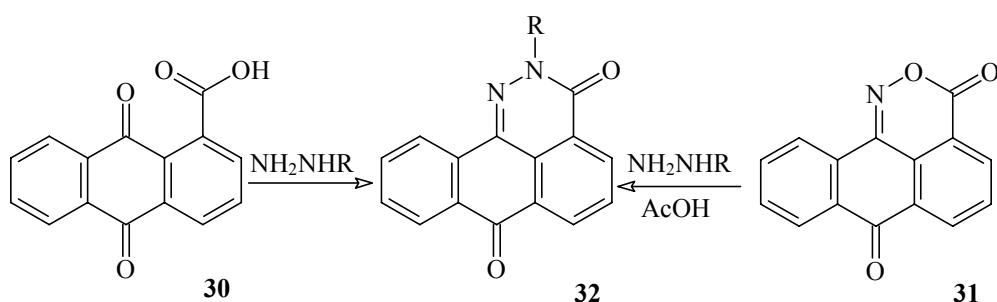


Синтез включает в себя стадии алкилирования, дегидратации, реакцию Дильса-Альдера и взаимодействие с гидразин-гидратом в условиях микроволнового облучения.

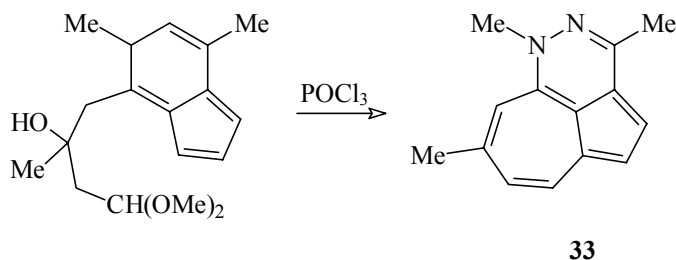
Бензоаннелированные представители диазафеналенов получены на основе перикарбонильных производных антрахинона. Так, 1-ацилантрахиноны **28** превращаются в пиридазинантроны **29** при нагревании с гидразин-гидратом в спирте [14].



Нагревание антрахион-1-карбоновой кислоты **30** или оксазонантрона **31** с гидразинами приводит к так называемым пиридазонантраонам **32** [15-17].



Описана интересная гетероциклическая система **33**, где диазиновое гетерокольцо пристроено не к нафталиновому, а к азуленовому фрагменту [18].



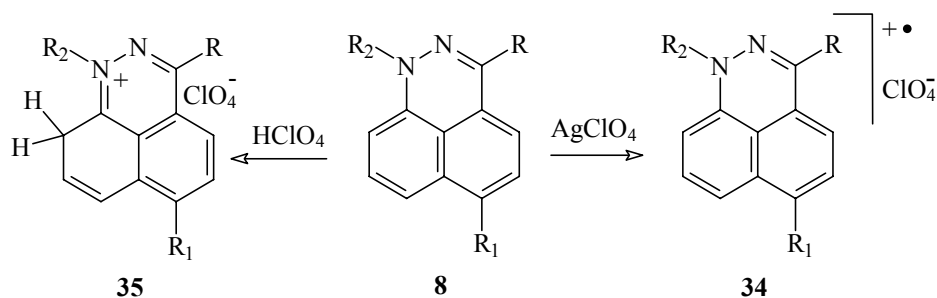
Химические свойства диазафеналенов

В то время, как свойства 1,3-диазафеналена **3** были изучены достаточно полно в основном в работах А.Ф. Пожарского [19], систематические исследования в ряду 1,2-диазафеналенов до наших работ не проводились.

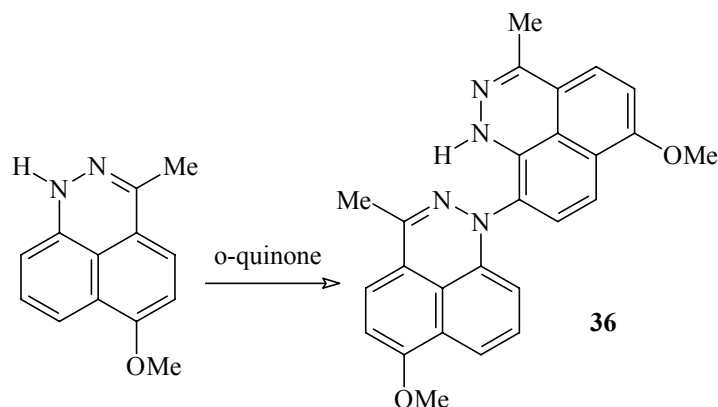
Химические свойства диазафеналена обусловлены особенностями его электронного строения и связаны с высокой поляризацией и поляризуемостью его π -системы, направленной от гетерокольца в нафталиновое ядро. Это приводит к высокой электронодонорности диазафеналенов и, как следствие, к их склонности выступать в качестве нуклеофилов в химических реакциях.

Одним из характерных свойств диазафеналенов является их способность легко отдавать один электрон, что подтверждается как физическими (полярография [8], вольтамперометрия и электрохимическое окисление [20], ЭПР-спектроскопия [21]), так и химическими методами [8,21].

Так, стабильные, устойчивые в кристаллическом состоянии катион-радикалы были выделены в виде индивидуальных солей (перхлоратов) **34** при взаимодействии диазафеналенов **8** с перхлоратом серебра [21].



Если вместо перхлората серебра в качестве одноэлектронного окислителя использовать орто-хиноны, то образуются C⁹-N¹-димеры, строение одного из которых - **36** доказано методом РСА [22].

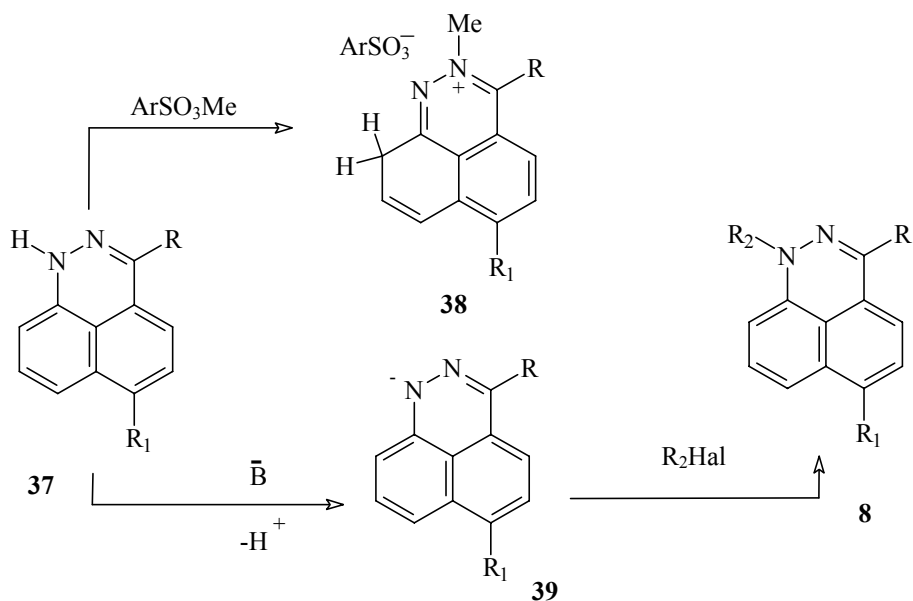


Другим весьма необычным, можно сказать, уникальным для азотистых гетероциклов свойством диазафеналенов является их способность протонироваться в нафталиновое ядро при наличии атома азота “пиридинового” типа, несущего наибольший отрицательный π -заряд и свободную электронную пару.

Так, при действии хлорной кислоты на диазафеналены **8** были выделены устойчивые кристаллические перхлораты **35** [6]. Разароматизация 10 π -электронной системы нафталинового ядра при этом компенсируется возникновением 10 π -электронного гетероциклического катиона **35**, что, возможно, и является движущей силой этого превращения.

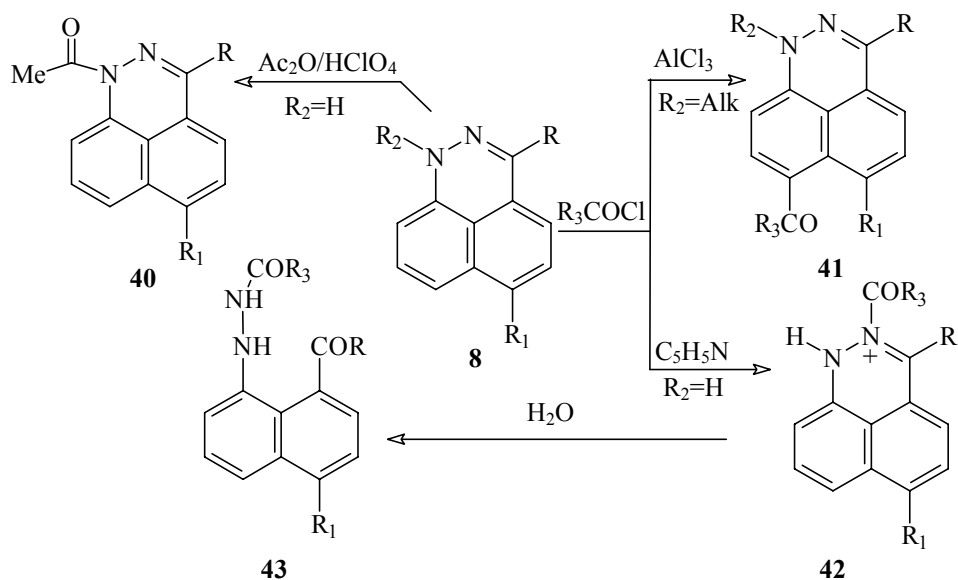
В отличие от протонирования, алкилирование диазафеналенов **37**, которое достигается нагреванием их с алкилсульфонатами, протекает по “пиридиновому” атому азота N² и сопровождается перемещением протона от N¹-атома в нафталиновое ядро с образованием солевого продукта **38** [24].

Причина различного направления казалось бы внешне сходных реакций протонирования и алкилирования кроется в существовании кинетического и термодинамического контроля. По-видимому, в обоих случаях первичной атаке подвергается N²-атом с образованием кинетического продукта, который в случае протонирования трансформируется в более устойчивый термодинамический продукт **35**, тогда как в случае N²-алкилирования подобная трансформация невозможна в силу более устойчивого характера возникшей связи C-N² по сравнению со связью H-N².



Алкилирование N^1 -анионов диазафеналенов **39**, возникающих под действием сильных оснований, протекает с образованием 1-алкилзамещенных **8** ($\text{R}^2=\text{Alk}$) [1, 23]. В качестве алкилирующих агентов могут использоваться галоидные алкилы, α,β -непредельные карбонильные соединения или нитрилы.

Направление ацилирования зависит от условий его проведения и природы ацилирующего агента.

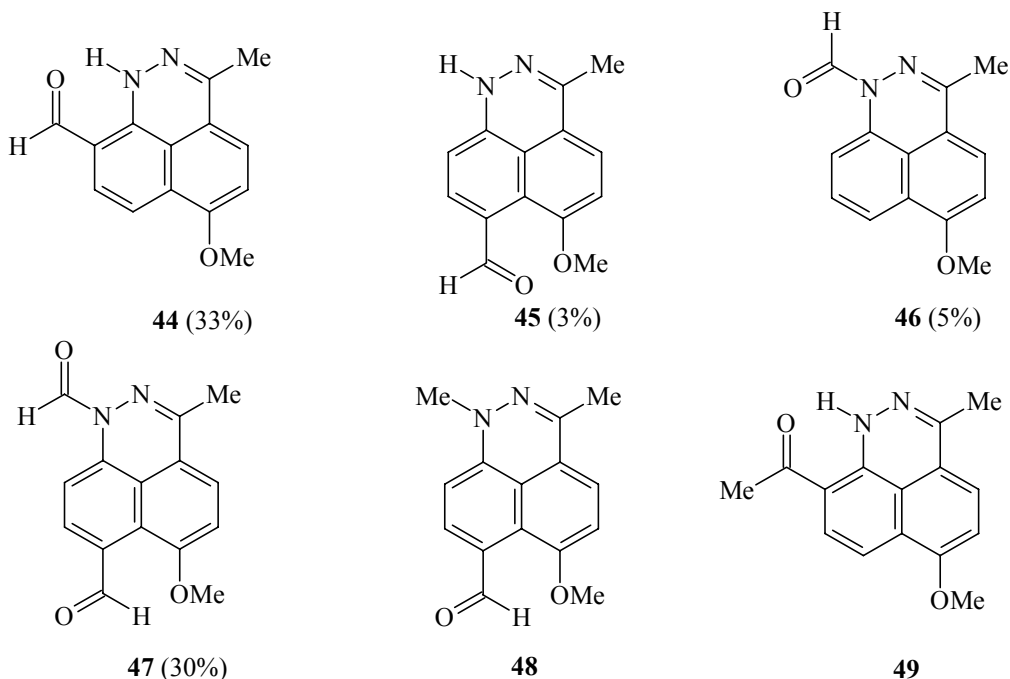


Так, при взаимодействии диазафеналенов **8** ($\text{R}_2=\text{H}$) с уксусным ангидридом в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты ацилированию подвергается N^1 -атом (**8** $\rightarrow$ **40**) [24], тогда как при наличии заместителя у N^1 -атома ацильная группа направляется в пара-положение к этому атому (**8** $\rightarrow$ **41**, неопубликованные данные).

Ацилхлориды в пиридине атакуют N²-атом с образованием солей **42**, высокая гигроскопичность которых не позволяет выделить их в индивидуальном состоянии. Об их строении можно судить по продуктам их гидролиза **43** [24].

При наличии двух метильных групп в 1,3-положениях **8** (R=R²=Me) алкилирование и ацилирование N²-атома становится невозможным из-за стерических препятствий [24].

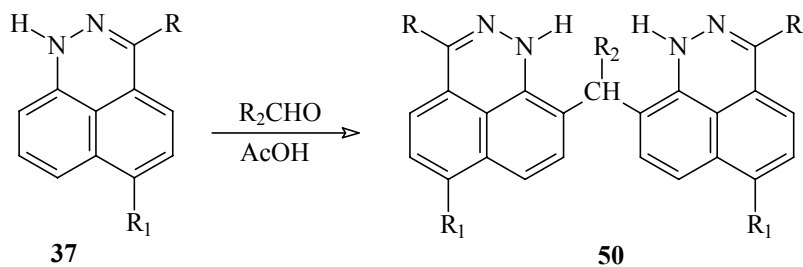
Диазафеналены исключительно активны в реакции Вильсмайера и уже при 0°C практически мгновенно и нацело реагируют с комплексом HCONMe₂/POCl₃, образуя после гидролиза соответствующие формилпроизводные. Из незамещенного при N¹ диазафеналена **8** (R=Me, R¹=OMe, R²=H) образуется смесь веществ, 4 из которых разделены методом тонкослойной препаративной хроматографии и идентифицированы как формилзамещенные **44-47** [25].



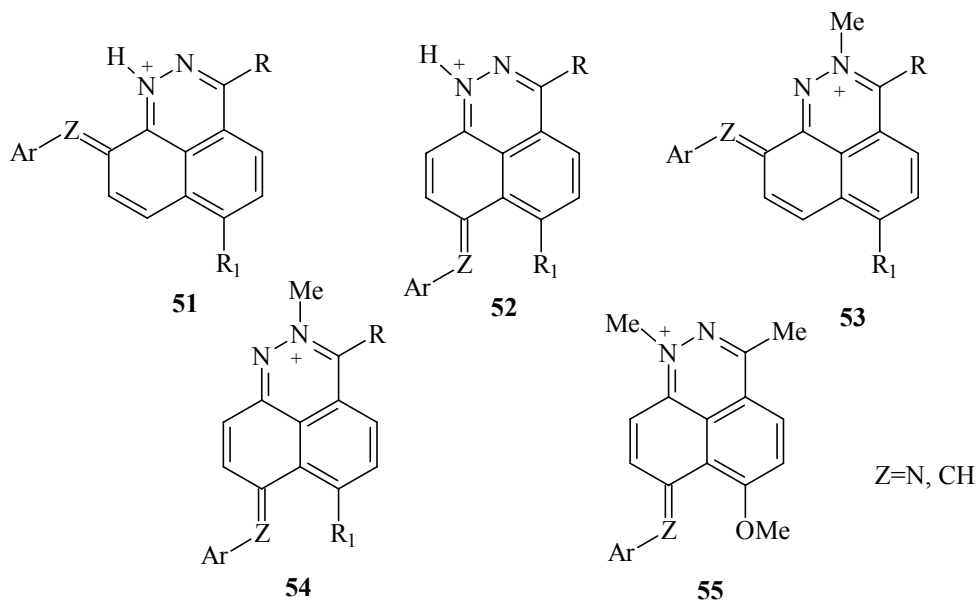
Формилирование по Вильсмайеру N¹-метилзамещенного диазафеналена **8** (R=R²=Me, R¹=OMe) приводит исключительно к 7-формил-производному **48** [25].

Незамещенный по N¹-атому диазафенален **8** (R=Me, R¹=OMe, R²=H) при нагревании способен реагировать и с менее активным комплексом MeCONMe₂/POCl₃, образуя после гидролиза только 9-ацетилпроизводное **49** [25].

При непродолжительном нагревании в уксусной кислоте незамещенные по N¹-атому диазафеналены **37** реагируют с алифатическими и ароматическими альдегидами, образуя бис-продукты **50** с высокими выходами [26].



Из N¹-незамещенных **35** (R²=H) и N²-кватернизованных **38** диазафеналениевых солей в реакциях с ароматическими альдегидами и нитрозосоединениями образуются смеси 7- и 9-изомеров **51-54**, тогда как из 1,3-диметилзамещенных **35** (R=R²=Me, R¹=OMe) получаются исключительно 7-производные **55** [27].



Все соли гетероциклических катионов **51-55** являются устойчивыми глубоко окрашенными красителями.

Биологическая активность

Предпосылкой к изучению биологической активности диазафеналенов послужило то обстоятельство, что эта π-избыточная гетероциклическая система имеет низкий потенциал ионизации [8], образует устойчивые комплексы с переносом заряда [8], легко вступает в реакцию одноэлектронного окисления [20-22], образуя при этом устойчивые катион-радикалы и проявляет высокую реакционную способность по отношению к электрофильным реагентам [24, 25].

В литературе имеются сведения, что донорно-акцепторные свойства лежат в основе фармакологического действия ряда веществ [28, 29].

Исходя из вышеизложенного, можно было ожидать, что диазафеналены проявят биологическую активность в окислительно-восстановительных процессах, связанных с одноэлектронным переносом. Прежде всего следовало ожидать от них проявления высокой антиоксидантной активности. Действительно, в опытах на животных было показано, что по антиоксидантной активности большинство испытанных диазафеналенов ~ в 10 раз превосходят выбранный препарат сравнения дибунол [5, 9, 30]. Помимо этого было установлено, что диазафеналены обладают выраженным гепатозащитным [5, 23, 30] и гипотензивным [31, 32] действием.

Следует также отметить, что при исследовании острой токсичности диазафеналенов установлено, что они не вызывают гибели животных в диапазоне от 100 мг/кг до 1000 мг/кг, т.е. LD₅₀ всех соединений превосходит 1000 мг/кг.

Высокая биологическая активность при полном отсутствии токсичности делает диазафеналены исключительно перспективными веществами для создания эффективных лекарственных препаратов широкого спектра действия.

1. P.H. Lacy, D.C.C. Smith. *J.Chem.Soc. (C)*, 747 (1971).
2. P.H. Lacy, D.C.C. Smith. *J.Chem.Soc. Perkin Trans.I*, 419 (1975).
3. R.I. Packer, D.C.C. Smith. *J.Chem.Soc. (C)*, 2194 (1967).
4. В.В. Межеричкий, О.Н. Жуковская, В.В. Ткаченко, Г.Н. Дорофеенко. *ЖОрХ*, **15** (1), 196 (1979).
5. Д.М. Елисевич, М.С. Околелова, А.Л. Казаков, С.М. Дроговоз, Л.А. Порохняк, Б.А. Рогожин. *ХФЖ*, 431 (1987).
6. В.В. Межеричкий, В.В. Ткаченко, О.Н. Жуковская, Д. М.Елисевич, Г.Н. Дорофеенко. *ЖОрХ*, **17** (3), 627 (1981).
7. Р.В. Юрин, Л.Г. Миняева, В.В. Межеричкий. В кн.: *Тез. докл. I Всерос. конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*. Суздаль, 2000. С. 392.
8. Д.М. Елисевич. *Исследования в ряду 1Н-1,2-диазафеналена*. Дис. канд. хим. наук. РГУ, Ростов-на-Дону. 1982 г.
9. В.В. Межеричкий, А.Л. Пикус, А.А. Спасов, О.В. Островский, Г.П. Дудченко, В.А. Косолапов. *ХФЖ*, 15 (1998).
10. Г.И. Быстрицкий, Г.Н. Ворожцов, Н.С. Докунихин, С.В. Овсянникова. *ЖОрХ*, **9** (5), 1067 (1973).
11. P.G. Tsoungas. *Gazz. Chim.Ital.*, **116**, 405 (1986).
12. K. Dziewonski, T. Stolyhwo. *Chem. Ber.*, **57**, 1540 (1924).
13. Y. El Barkaoui, N. Jozio, S. Fkih-Tetouani, A.El Louzi, A. Loupy. *Heterocycles*, **51**(7), 1517 (1999).
14. E. Klingsberg, C.E. Lewis. *J. Org. Chem.*, **40**, 366 (1975).
15. Н.С. Докунихин, Б.Я. Файн. *ЖФХ*, **34**, 3769 (1964).
16. Н.С. Докунихин, Б.Я. Файн. *ЖОХ*, **34**, 2372 (1964).
17. Б.Е. Зайцев, Т.А. Михайлова, Б.Я. Файн. *ЖФХ*, **49**, 2194 (1975).
18. K. Hafner, H.J. Lindner, W. Wassen. *Heterocycles*, **11**, 387 (1978).
19. А.Ф. Пожарский, В.В. Дальниковская. *Успехи химии*, **50** (9), 1559 (1981).
20. А.Б. Дмитриев, М.С. Околелова, Н.Н. Богдашев, Д.М. Елисевич, А.Л. Казаков. *ХГС*, 1098 (1987).
21. А.С. Морковник, В.Б. Панов, Д.М. Елисевич, В.В. Межеричкий. *ЖОрХ*, **19** (9), 1984 (1983).
22. В.В. Межеричкий, О.М. Голянская, О.В. Борбулевич, О.В. Шишкин. В кн.: *Тез. докл. IV Всерос. семинар по магн. резонансу*. Ростов-на-Дону, 1998. С. 90.
23. Д.М. Елисевич, М.С. Околелова, А.Л. Казаков, С.М. Дроговоз, М.С. Лукьянчиков. Авт. свид. СССР № 1467961, 1987.
24. Д.М. Елисевич, В.В. Межеричкий, Г.Н. Дорофеенко. *ЖОрХ*, **17** (8), 1751 (1981).
25. В.В. Межеричкий, Д.М. Елисевич, Г.Н. Дорофеенко. *ЖОрх*, **17** (11), 2444 (1981).
26. Д.М. Елисевич, В.В. Межеричкий, Г.Н. Дорофеенко. *ЖОрХ*, **18** (2), 415 (1982).
27. Д.М. Елисевич, В.В. Межеричкий, В.Б. Панов, А.Л. Казаков. *ЖОрХ*, **20** (7), 1474 (1984).
28. А.Ф. Пожарский. *ХГС*, 723 (1977).
29. А.С. Морковник, О.Ю. Охлобыстин. *ХГС*, 1011 (1980).
30. Д.М. Елисевич, М.С. Околелова, В.В. Слышков, А.Л. Казаков. Авт. свид. СССР, № 1612536, 1989.
31. Д.М. Елисевич, М.Н. Ивашев, М.С. Околелова, Т.А. Лысенко. Авт. свид. СССР, № 1623143, 1989.
32. Д.М. Елисевич, М.Н. Ивашев, М.С. Околелова, Т.А. Лысенко. Пат. РФ, № 20499090, 1992.

Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств

Поройков В.В., Филимонов Д.А.

*НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН
119832, Москва, ул. Погодинская, 10*

В настоящее время в поиске и создании новых лекарственных препаратов преобладает направленный подход: химические вещества тестируются лишь на небольшое число требуемых видов биологической активности, а свойства выявленных "базовых структур" в последующем оптимизируются путем синтеза и исследования их аналогов. При этом многие виды биологической активности, присущие изучаемому веществу, но являющиеся "побочными" по отношению к избранному направлению исследований, остаются неизученными. В то же время наличие у вещества многих видов биологической активности является типичным. Некоторые из этих видов активности обнаруживаются впоследствии как побочные токсические эффекты, а другие становятся основанием для регистрации препарата по новому назначению. Так, например, **ацетазоламид** был предложен в качестве диуретика в 1954 г. и как противозипелитическое средство в 1956 г.; **левамизол** - как антигельминтное средство в 1968 г. и как иммуностимулятор в 1980 г.; **алпростадил** - как антиагрегант в 1988 г. и как эректант в 1994 г.; анальгетическое действие **аспирина** было выявлено в 1899 г., а его антиагрегантные свойства были открыты лишь в 1971 г. и т.д. Таким образом, имеется определенное противоречие между жесткой направленностью процесса исследования новых биологически активных соединений и множественностью биологических эффектов, потенциально проявляемых каждым веществом.

Ни одно химическое соединение невозможно исследовать экспериментально на все известные виды активности [1], даже если принять во внимание возможности современного высокопроизводительного (highthroughput) скрининга, поскольку скрининг также осуществляется направленно, по отношению к одной или нескольким биологическим мишеням действия будущих лекарств, рассматриваемых как перспективные в конкретный период времени [2]. Единственная реальная возможность комплексного исследования биологической активности веществ - развитие новых технологий компьютерного прогнозирования и их применение к оценке вероятных видов активности химических соединений с последующим тестированием изучаемых веществ в соответствии с результатами прогноза. Большая часть существующих до настоящего времени компьютерных методов молекулярного моделирования и анализа связи "структура-активность" применяется для исследования взаимодействия "лиганд-рецептор" (одна молекула - мишень) и оптимизации свойств базовых структур на основе анализа количественных соотношений "структура-активность" в рамках одного химического класса. Целью нашей работы стало создание компьютерной системы, позволяющей прогнозировать большое число вероятных видов биологической активности вещества на основе его структурной формулы с использованием единообразного описания химической структуры и универсального математического алгоритма установления зависимостей "структура-активность". Попытки создания подобной системы неоднократно предпринимались ранее [3-7]. Возможности компьютерного прогнозирования биологической активности веществ на основе их структурных формул изучались в рамках Государственной системы регистрации всех вновь синтезированных в СССР химических соединений в течение многих лет [8]. Эта задача не была тогда решена полностью по ряду объективных и субъективных причин, однако выполненные при этом исследования обеспечили базу для создания такой компьютерной системы в будущем [9-12].

Нами была предложена концепция спектра биологической активности, представляющего собой совокупность всех присущих веществу видов биологической активности [9, 10]. Биологическая активность рассматривается при этом как внутреннее свойство вещества, зависящее только от его структуры. Любой из "компонентов" спектра биологической активности конкретного вещества может быть обнаружен при вполне определенных условиях эксперимента, которые различаются для разных видов активности, а их количественная характеристика существенно зависит от конкретных условий эксперимента.

На основе данной концепции мы разработали компьютерную систему **PASS** (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая прогнозирует по структурной формуле химического вещества 565 видов биологической активности, включающих основные и побочные фармакологические эффекты, механизмы действия, мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность [13, 14]. Работа системы **PASS** основана на анализе зависимостей "структура-активность" для веществ из обучающей выборки, содержащей более 35000 разнообразных биологически активных веществ (субстанции известных лекарственных препаратов и фармакологически активные соединения). Обучающая выборка постоянно пополняется новыми данными о биологически активных веществах, которые отбираются как из публикаций в научно-технической литературе, так и из многочисленных баз данных [15], включая не опубликованную в научных журналах "серую" информацию [16].

Биологическая активность описывается в системе **PASS** качественным образом (наличие/отсутствие), что объясняется в том числе и необходимостью использования информации из различных источников при формировании обучающей выборки [13]. Для представления химической структуры в **PASS** мы разработали оригинальные дескрипторы, называемые "многоуровневые окрестности атомов" (Multilevel Neighbourhoods of Atoms, MNA) [17]. В наших исследованиях было показано, что MNA дескрипторы имеют универсальный характер и с достаточно хорошей точностью описывают разнообразные зависимости "структура-свойство" [17]. Используемый в системе **PASS** математический подход [14] был нами отобран путем целенаправленного поиска и сравнения эффективности для решения подобных задач около ста различных методов [18]. Показано, что данный алгоритм обеспечивает получение устойчивых в статистическом смысле зависимостей "структура-активность" и соответственно результатов прогноза [19]. Это крайне важно, поскольку включенные в обучающую выборку данные всегда обладают неполнотой как в смысле охвата всех химических классов веществ, имеющих конкретную активность, так и в отношении изученности каждого отдельного вещества на все возможные виды активности.

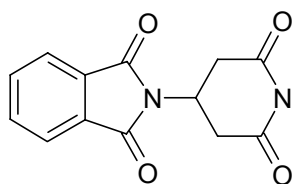
Мы оценили качество прогноза в условиях скользящего контроля с исключением по одному. При этом из обучающей выборки поочередно удаляется одно вещество и для него делается прогноз на основе анализа оставшейся части обучающей выборки. Результат сравнивается с известными экспериментальными данными. Процедура повторяется для ~ 35000 веществ обучающей выборки и рассчитывается точность прогноза, усредненная по всем веществам и всем 565 видам активности. Оказалось, что средняя точность прогноза составляет около 85% [14], что вполне достаточно для практического применения системы **PASS** с целью прогноза спектра биологической активности новых веществ (ожидаемая средняя точность прогноза при случайном угадывании одного из 500 видов активности составляет лишь около 0,2%).

Результаты прогноза выдаются пользователю в виде списка названий вероятных видов активности с расчетными оценками вероятностей наличия (P_a) и отсутствия каждой активности (P_i), которые имеют значения от 0 до 1 (рис.1). Поскольку эти вероятности рассчитываются независимо, их сумма не равна единице.

<ACTIVITY_PREDICTION>

24 Substructure descriptors; 0 new.

84 Possible activities.



Pa	Pi	Activity
0.781	0.006	Cytokine modulator
0.713	0.019	Sedative
0.678	0.030	<i>Cardiovascular analeptic</i>
0.656	0.015	Angiogenesis inhibitor
0.439	0.007	<i>Neurokinin antagonist</i>
0.435	0.008	<i>Calpain inhibitor</i>
0.433	0.009	<i>Oxytocin antagonist</i>
0.443	0.024	<i>Chemoprotective</i>
0.421	0.011	Tumour necrosis factor antagonist
0.398	0.007	Hypnotic
0.439	0.050	NMDA agonist
0.407	0.028	Bronchodilator
0.430	0.059	Psychotropic
0.417	0.054	Anxiolytic
0.370	0.007	Protein kinase C inhibitor
0.428	0.068	Anticonvulsant
0.421	0.062	Teratogen
0.361	0.008	Antidiabetic symptomatic
...	...	...

Рис. 1. Химическая структура и часть прогнозируемого спектра биологической активности для препарата **талидомид** (жирным шрифтом выделены активности, известные из эксперимента; курсивом выделены некоторые прогнозируемые виды активности, которые целесообразно проверить в дальнейших экспериментах).

Апробация системы PASS

Приведенные ниже результаты экспериментов по тестированию компьютерной системы **PASS** и ее практические приложения к поиску веществ с требуемыми свойствами выполнялись в разные годы с различными версиями системы. При этом постоянно контролировалось качество прогноза, которое было выше в более поздних версиях системы.

Сравнение компьютерного предсказания биологической активности с оценками экспертов (специалистов в области медицинской химии и фармакологии) показало, что компьютерная система обеспечивает более чем в 3 раза точный прогноз при существенно меньшем числе отказов от прогноза [20]. При использовании системы **PASS** для систематического исследования биологической активности веществ экономическая эффективность превышает 500% [21]. Эксперимент по тестированию компьютерной системы **PASS** "вслепую" на гетерогенной выборке, включающей 118 веществ различных химических классов, имеющих 58 видов биологической активности, в котором участвовали девять ученых из восьми стран (Россия, Украина, Белоруссия, Великобритания, Бельгия, Италия, Греция, Португалия), показал, что средняя точность прогноза составила 82,6% [22]. Показано также [23], что средняя точность прогноза мутагенности и канцерогенности достаточно высока для "отсева" веществ, потенциально обладающих этими опасными видами активности, на ранних стадиях исследования.

В настоящее время базы данных синтезированных ранее и имеющихся в виде образцов для тестирования биологической активности химических соединений содержат сотни тысяч веществ (SPECS & BioSPECS - 1200000 соединений; IBS, ChemDiv - свыше 200000 и т.д.). Система **PASS** позволяет получить на обычном персональном компьютере IBM PC с процессором Pentium прогноз спектра биологической активности 1000 веществ менее чем за 1 минуту. При этом компьютерный скрининг баз данных доступных образцов достаточно эффективен для отбора веществ с требуемыми свойствами [24].

Компьютерный прогноз применим как к веществам, полученным традиционными методами органического синтеза, так и с применением комбинаторной химии [25], и даже к небольшим (до тетрапептида включительно) пептидам и пептидомиметикам [26, 27]. Поскольку прогноз выполняется по структурной формуле вещества, он может быть получен уже на стадии планирования синтеза.

Нередко лекарственный препарат поступает в организм в форме пролекарства. Выполненный нами прогноз спектра биологической активности для ряда пролекарств и их активных метаболитов показал, что в 74% случаев основной эффект препарата предсказывается системой **PASS** по структурной формуле его предшественника [28]. Для многих применяемых в медицинской практике препаратов система **PASS** прогнозирует новые вероятные эффекты, которые целесообразно проверить в эксперименте и клинике [29-32]. Так, полученные нами с помощью системы **PASS** результаты прогноза спектра биологической активности для 200 наиболее часто используемых в США лекарственных препаратов не просто совпадают с 93% известных фармакологических эффектов и механизмов действия, но и указывают на новые возможные применения некоторых известных препаратов, в частности, на ингибирование ангиогенеза миорелаксантом **каризопродол**, лечение когнитивных расстройств антигипертензивным препаратом **рамиприл**, лечение рассеяного склероза антигипертензивным препаратом **амлодипин** и др. [31, 32].

Число известных мишеней действия лекарств в постгеномную эру существенно возрастет [2]. Соответственно можно ожидать, что для новых мишеней не всегда будут иметься известные лиганды (ингибиторы, активаторы, агонисты, антагонисты) в количестве, достаточном для формирования обучающей выборки системы **PASS**, чтобы обеспечить высокое качество прогноза. С целью устранения этого ограничения нами был разработан метод прямой оценки сходства химических соединений, реализованный в компьютерной системе **SIMEST** (<http://www.ibmh.msk.su/simest/index.htm>). Данный метод позволяет искать «аналоги» в базах данных доступных образцов веществ уже при наличии единичных лигандов [33, 34]. Выполнив прогноз биологической активности для более чем 200000 соединений из базы данных ChemBridge, мы идентифицировали новые вещества, которые обладают прогнозируемым спектром рецепторного действия. При этом в 75% случаев прогноз был подтвержден экспериментально [35].

Прогнозируемые с помощью системы **PASS** активности были подтверждены в эксперименте для веществ различных химических классов, проявляющих разнообразные эффекты: антиаритмический [36], противоопухолевый [37, 38], противобактериальный [39], гепатопротекторный [40, 41], антиамнестический [42], противовоспалительный, антиоксидантный и местно-анестезирующий [43]. Наиболее ярким примером эффективности применения компьютерного прогноза является открытие противоязвенного действия у веществ, синтезированных как потенциальные диуретики. В Новокузнецком химико-фармацевтическом институте было синтезировано 300 веществ, для двадцати из которых нами было предсказано наличие противоязвенного эффекта. Девять веществ было синтезировано и изучено в эксперименте, у пяти выявлено отчетливое противоязвенное действие, которое не уступает по эффективности препаратам сравнения. Эти вещества обладают высокой степенью новизны химической структуры по отношению к известным противоязвенным препаратам, то есть являются New Chemical Entities (NCE) [44]. Если бы при этом не использовался компьютерный прогноз, а исследование осуществлялось путем скрининга, то затраты на проведение биологических испытаний были бы больше в 15 раз!

Для расширения возможностей применения системы **PASS** нами реализована возможность прогноза спектра биологической активности веществ через Интернет [14, 45-47]. Используя стандартные браузеры Netscape или Internet Explorer, пользователь может послать на сайт [14] структурную формулу вещества, представленную в виде mol-файла, и автоматически получить на

дисплее своего компьютера прогноз наиболее вероятных для данного химического соединения видов биологической активности. Сотни ученых из России, Украины, Латвии, США, Германии, Великобритании, Франции, Бразилии и ряда других стран получили через Интернет + система **PASS** прогноз биологической активности для нескольких тысяч веществ.

Созданная нами система не имеет (и, скорее всего, не будет иметь в ближайшее время) зарубежных аналогов. Это обусловлено специализацией фармацевтических фирм на нескольких базовых фармакотерапевтических направлениях, что в принципе не позволяет им решать задачу прогноза всех видов биологической активности, известных современной науке. Лишь в Советском Союзе, где все научно-исследовательские институты были государственной собственностью, могла возникнуть идея регистрации всех синтезируемых химических соединений и отбора из них (на основе компьютерного прогноза) наиболее перспективных веществ для проведения биологических испытаний в отношении самых разных видов активности. Возможности компьютерного прогнозирования биологической активности заинтересовали недавно д-ра Марка Никлауса из Национального института здоровья США (Лаборатория медицинской химии, Национальный раковый институт, NCI), и он обратился к нам с предложением о сотрудничестве. Мы выполнили прогноз спектра биологической активности для 250000 химических соединений, зарегистрированных NCI. Оказалось, что наряду с различными механизмами противоопухолевого действия веществ для многих соединений предсказываются не известные ранее эффекты. Результаты прогноза представлены на сервере NCI в Интернете [48] и используются в настоящее время американскими коллегами для целенаправленного отбора соединений с требуемыми видами биологической активности.

Поскольку прогнозируемые спектры биологической активности содержат оценки вероятностей основных и побочных фармакологических эффектов, механизмов действия, мутагенности, канцерогенности, тератогенности и эмбриотоксичности, то выбор наиболее перспективных веществ из числа доступных образцов химических соединений можно осуществлять на основе сложных критериев. Во внимание принимается как наличие требуемых видов активности и механизмов действия, так и отсутствие нежелательных побочных эффектов и токсичности. При этом задачи поиска базовой структуры, обладающей требуемыми свойствами, и оптимизации ее с точки зрения снижения побочных и токсических эффектов (обычно решаемые последовательно) будут решаться одновременно. Более того, показано, что используемые в **PASS** алгоритмы могут быть успешно применены для дискриминации так называемых "лекарственно-подобных" (drug-like) и "не лекарственно-подобных" (drug-unlike) веществ [49], что позволяет в будущем расширить область применения системы, "отфильтровывая" уже на ранних стадиях исследования химические соединения, вероятность которых стать лекарством сравнительно невелика.

Выводы

1. На основе развитых нами представлений о спектре биологической активности вещества как "внутреннем" свойстве химической структуры мы разработали компьютерную систему **PASS**, которая предсказывает более 565 вероятных фармакологических эффектов и механизмов действия по структурной формуле вещества со средней точностью прогноза при скользящем контроле около 85%.
2. Система **PASS** эффективно используется в процессе поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств. В частности, на основе компьютерного прогноза были выявлены новые вещества с противоязвенным, гепатопротекторным, противоопухолевым, противобактериальным и антиамнестическим действием.
3. В случае существенно новых биологических мишеней, когда число известных лигандов недостаточно для создания обучающей выборки системы **PASS**, поиск новых лигандов может быть осуществлен с использованием разработанного нами метода анализа сходства, реализованного в компьютерной системе **SIMEST**.
4. Компьютерный прогноз спектра биологической активности позволяет определить, на какие вероятные виды активности должны быть исследованы конкретные физиологически активные вещества для более полного обоснования эффективности и безопасности их медицинского применения.

Разработка системы **SIMEST** выполнена нами при частичной поддержке подпрограммы "Создание новых лекарственных средств методами химического и биологического синтеза" (руководитель – академик РАМН П.В.Сергеев, ФЦНТП "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники гражданского назначения"; подпроект 3.1 "Компьютерное конструирование лекарственных средств", руководитель – академик РАМН А.И. Арчаков); прогнозирование биологической активности для ~250000 зарегистрированных NCI веществ - при поддержке гранта RC1-2064 Американского фонда гражданских исследований (CRDF).

1. Г.М. Баренбойм, А.Г. Маленков. *Биологически активные вещества. Новые принципы поиска*. М.: Наука, 1986.
2. А.И. Арчаков, В.В. Поройков. *Биоинформатика. Новые биомедицинские технологии*. Обзор. М.: НИИ биомедицинской химии РАМН, 1999. 47 с.
3. В.В. Авидон. *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 22-25 (1974).
4. В.Е. Голендер, А.Б. Розенблит. *Автоматика и телемеханика*, 11, 99-105 (1974).
5. В.В. Авидон, В.С. Аролович, С.П. Козлова, Л.А. Пирузян. *Хим.-фарм. журн.*, № 5, с. 88-92 (1978).
6. А.Б. Розенблит, В.Е. Голендер. *Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств*, Рига: Зинатне, 1984.
7. А.Н. Кочетков, П.М. Васильев, А.Г. Бреслаухов. *Тез. докл. перв. Всес. конф. по теор. орг. хим.*, Волгоград, **2**, 500 (1991).
8. Ю.В. Буров, Л.В. Корольченко, В.В. Поройков. *Бюлл. ВНИЦ БАП*, 1, 4-25 (1990).
9. Д.А. Филимонов, В.В. Поройков, Е.И. Караичева, Р.К. Казарян, А.П. Будунова, Е.М. Михайловский, А.В. Рудницких, Л.В. Гончаренко, Ю.В. Буров. *Эксперим. клинич. фармакол.*, **58**, 2, 56-62 (1995).
10. V.V. Poroikov, D.A. Filimonov. In: *QSAR and Molecular Modelling Concepts, Computational Tools and Biological Applications*. Barcelona: Prous Science Publishers, 1996, p. 49-50.
11. D.A. Filimonov, V.V. Poroikov. In: *Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use*, BIOS Scientific Publishers, Oxford, 1996, p. 47-56.
12. В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, А.В. Степанчикова, А.П. Будунова, Е.В. Шилова, А.В. Рудницких, Т.М. Селезнева, Л.В. Гончаренко. *Хим.-фарм. журн.*, **30**, 9, 20-23 (1996).
13. Т.А. Глориозова, Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, В.В. Поройков. *Хим.-фарм. журн.*, **32**, 12, 32-39 (1998).
14. <http://www.ibmh.msk.su/PASS>
15. В.В. Поройков. *Компьютерные технологии в медицине*, 1, 87-93 (1998).
16. V.V. Poroikov. Research and Development in Russian Pharmaceuticals. In: *SCRIP Russian Pharmaceutical Market Guide*. Richmond (Surrey, UK): PJB Publications, 1997, p. 159-203.
17. D. Filimonov, V. Poroikov, Yu. Borodina, T. Glorizova. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 4, 666-670 (1999).
18. Д.А. Филимонов *Тез. докл. II Росс. нац. конгресса "Человек и лекарство"*, М., 62-63 (1995).
19. V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, Yu.V. Borodina, A.A. Lagunin, A. Kos. *J. Chem. Inform. Comput. Sci.*, **40** 6, 1349-1355 (2000).
20. В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, А.П. Будунова. *Научн.-техн. информ.*, сер.2, 6, 11-13 (1993).
21. V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, A.P. Boudunova. Abstr. *XIVth International Symposium on Medicinal Chemistry, Maastricht*, the Netherlands, 1996, P-3.05.
22. http://www.vei.co.uk/chemweb/library/lecture17/slideroom_babaev/transcript.html
23. A.P. Suchkov, D.A. Filimonov, A.V. Stepanchikova, V.V. Poroikov. Abstr. *11th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships: Computer-Assisted Lead Finding and Optimisation*, Lausanne, Switzerland, 1996, P-32C.
24. V.V. Poroikov, D.A. Filimonov. Abstr. *Internat. Workshop "Virtual Screening. New approaches in drug design & discovery"*, Marburgh (Germany), 1999, p. 58.
25. В.В. Поройков, Д.А. Филимонов. *Тез. докл. международн. научн. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, М., 1999, с. Л-16.
26. Н.Б. Мартынова, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков. *Биоорганич. химия*, **26**, 5, 330-339 (2000).

27. В.В. Поройков. В кн.: Гомазков О.А. *Пептиды в кардиологии*, М.: Материк Альфа, 2000, с. 132-143.
28. Ю.В. Бородина, В.В. Поройков, Д.А. Филимонов. *Хим.-фарм. журнал*, **30**, 12, 760-763 (1996).
29. В.В. Поройков. *Всеросс. научн. конф. "Актуальн. пробл. эксперимент. клинич. фармакологии"*, СПб, 1999, с. 166-167.
30. В.В. Поройков. *Химия в России*, 2, 8-12 (1999).
31. V. Poroikov, D. Filimonov, D. Akimov. *Newsletter of The QSAR and Modelling Society*, 11, 19-22 (2000).
32. V. Poroikov, D. Akimov, E. Shabelnikova, D. Filimonov. *SAR & QSAR in Environmental Research*. In press (2001).
33. Yu. Borodina, D. Filimonov, V. Poroikov. *Quant. Struct.-Activ. Relation.*, **17**, 5, 459-464 (1998).
34. Yu. Borodina, D. Filimonov, V. Poroikov. *Abstr. 12th Europ. Symp. Quant. Struct.-Activ. Relation.*, Copenhagen, 1998, p. 114.
35. Ю.В. Бородина. Автореф. дисс. соиск. уч. ст. канд. биол. наук, М.: НИИ биомедицинской химии РАМН, 1998, с. 17-19.
36. Н. Sergeeva, V. Poroikov. *Abstr. 11th Noordwijkerhout-Camerino Symposium "Trends in Drug Research"*, 1997, p. 47.
37. А.В. Погребняк, В.В. Поройков, В.В. Старых, Д.А. Коновалов. *Распут. ресурсы*, **34**, 1, 61-64 (1998).
38. М.К. Исляйкин, Е.А. Данилова, Е.В. Кудрик, Р.П. Смирнов, А.П. Будунова, А.С. Кинзирский. *Хим.-фарм. журн.*, **31**, 8, 19-22 (1997).
39. Д.А. Майборода, Е.В. Бабаев, Л.В. Гончаренко. *Хим.-фарм. журн.*, **32**, 6, 24-28 (1998).
40. С.И. Сальникова, В.В. Поройков, И.А. Мазур. *Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине. Тез. докл. респ. научн.-практ. конф.*, Одесса, 1993, с. 101-102.
41. О.Б. Флехтер, Л.Т. Карачурина, В.В. Поройков и др. *Биоорганич. химия*, 26, 3, 215-223 (2000).
42. D.A. Filimonov, V.V. Poroikov, A.P. Boudunova, A.V. Rudnitskih, Yu.V. Burov. *Abstr. SCI Conference "Design of Bioactive Compounds"*, Potsdam, Germany, 1995, p. 26.
43. Geronikaki, V. Poroikov, D. Hadjipavlou-Litina, D. Filimonov, A. Lagunin, R. Mgonzo. *Quant. Struct.-Activ. Relationships*, **18**, 16-25 (1999).
44. В.А. Трапков, А.П. Будунова, О.А. Бурова, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков. *Вопросы мед. химии*, **43**, 1, 41-57 (1997).
45. V. Poroikov, D. Filimonov, T. Glorizova, A. Lagunin, A. Stepanchikova. *Second International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, 1998, Poster-e0004.
46. А.А. Лагунин, Д.А. Филимонов, А.В. Степанчикова, В.В. Поройков. *Компьютерное прогнозирование биологической активности химических веществ через Интернет. Тез. докл. II Всеросс. научно-метод. конф. "Интернет и современное общество"*, СПб, 1999, с.65.
47. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov. *Internet server for on-line prediction of the biological activity spectrum for a substance. Bioinformatics*, **16**, 8, 747-748 (2000).
48. <http://cactus.nci.nih.gov/ncidb2/>
49. S. Anzali, G. Barnickel, B. Cezanne, M. Krug, D. Filimonov, V. Poroikov. Discriminating between Drugs and Nondrugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS). *J. Med. Chem.*, 2001, in press.

**С- и N-замещенные моно-
и бициклические пиперидины:
синтез, стереохимия, превращения и свойства.
Новые синтетические анальгетики и анестетики**

Пралиев К.Д.

*Институт химических наук им. А.Б. Бектурова
МОН Республики Казахстан
480100, г. Алматы, ул. Ч. Уалиханова, 106*

Прогресс медицинской науки и здравоохранения, активное применение новых методов профилактики, диагностики и лечения больных во многом определяется степенью обеспечения лечебно-профилактических учреждений и населения современными эффективными лекарственными средствами. В решении этих задач важная роль принадлежит фундаментальным наукам, в частности, органической химии и фармакологии.

Одной из актуальных проблем современной медицины продолжает оставаться борьба с болью. В настоящее время во всем мире среди производных различных классов органических соединений ведутся интенсивные исследования в области поиска и создания обезболивающих средств - анальгетиков и анестетиков. Это объясняется прежде всего тем, что применяемые обезболивающие средства не полностью отвечают современным требованиям практической медицины из-за наличия у них ряда нежелательных побочных эффектов.

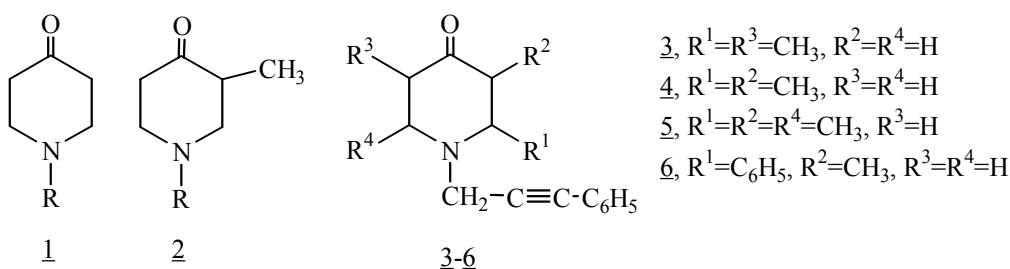
Среди многообразия классов органических веществ, обладающих обезболивающей и другой фармакологической активностью, ведущее место занимают насыщенные азотистые гетероциклы и, в частности, производные пиперидина [1] и декагидрохинолина. Кроме того, они составляют структурную основу ряда природных соединений: алкалоидов, азастероидов, нейротоксинов и т. д. В связи с этим исследование С- и N-замещенных пиперидин-4-онов и декагидрохинолин-4-онов и перспектив их использования в синтезе биологически активных соединений является важной проблемой, позволяющей, наряду с фундаментальными вопросами стереохимии и конформационного анализа, решать прикладные задачи по созданию новых лекарственных средств.

В настоящем докладе обсуждаются результаты синтетических и стереохимических исследований сотрудников лаборатории химии лекарственных веществ Института химических наук им. А.Б. Бектурова, полученные в указанной выше области.

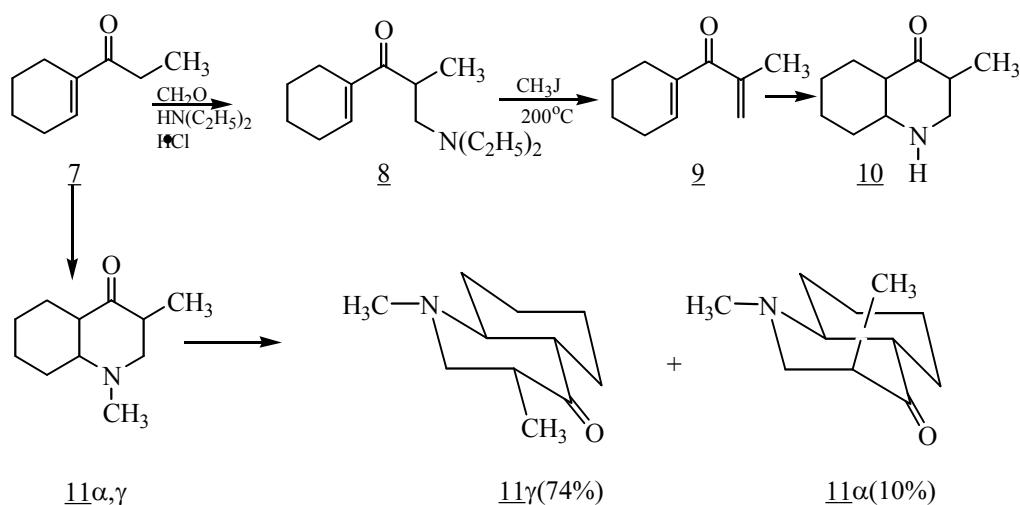
В результате систематических и целенаправленных исследований разработаны и предложены простые и доступные методы синтеза серий новых пиперидин-4-онов и декагидрохинолин-4-онов с различным характером замещения в гетероцикле и установлены общие закономерности стереохимии превращения этих моно- и бициклических аминокетонов [2].

Синтез пиперидин-4-онов (1, 2) осуществлен по методу Дикмана. Ряд 1-(3-фенилпропин-2-ил)-пиперидин-4-онов (3-6) синтезирован путем аминотилирования фенилацетилена с параформом и неразделенной смесью цис- и транс-форм 2,5-диметил-, 2,3-диметил-, а также с индивидуальными транс-изомерами 2,3,6-триметил- и 2-фенил-3-метилпиперидин-4-она в присутствии Cu_2Cl_2 в растворе диоксана. Установлено, что 2,3- и 2,5-диметилпиперидин-4-оны вступают в эту реакцию в своей устойчивой транс-форме.

1,3-Диметилдекагидрохинолин-4-он (11) синтезирован с хорошим выходом взаимодействием 1-пропионилциклогексена (7) с параформом и гидрохлоридом метиламина в абс. этаноле. Дробной кристаллизацией смеси гидрохлоридов (11 α , γ) выделены два индивидуальных гидрохлорида. Разложением последних избытком щелочи получены в чистом виде рацематы – основания 11 α и 11 γ . При аминотилировании 7 параформом и хлористым аммонием в спирте нораминокетон 10 образуется с выходом всего лишь 5%. В дальнейшем, по описанной выше схеме, соединение 10 получено со значительно большим выходом в виде сложной трудноразделяемой смеси четырех изомеров.

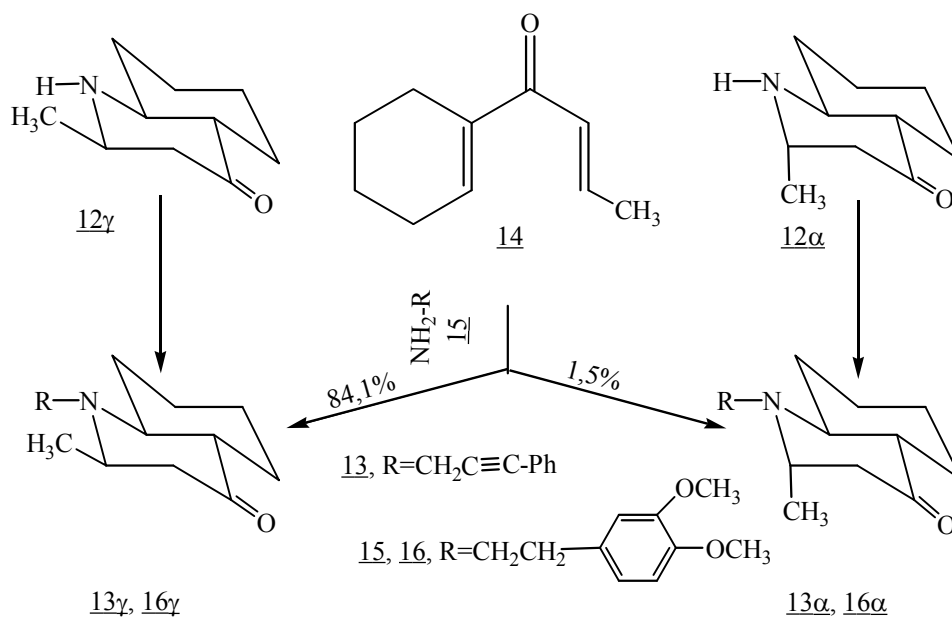


R= алкоксиалкил, арилалкил, арилоксиалкил и т.д



Известно, что многие алкалоиды и спазмолитики содержат в своей молекуле 2-(3,4-диметоксифенил)этильный фрагмент. В связи с этим предполагалось, что одновременное содержание в молекуле соединения 16 декагидрохинолинового каркаса и диметоксифенилэтильной группы может привести к эффективным биологически активным веществам. Реакция циклизации диенона 14 с гомовератриламином (15) в CH_3OH при атмосферном давлении приводит (с выходом 69,8%) к образованию смеси двух (из четырех теоретически возможных) изомеров декагидрохинолин-4-она (16). Однако дробной кристаллизацией этой смеси из изопропанола выделен один изомер (16 γ) с выходом более 90% от общего количества смеси. Второй изомер 16 α выделен с выходом 1,5% из продукта гетероциклизации диенона 14 с амином 15 в стальном автоклаве при 95-100°C.

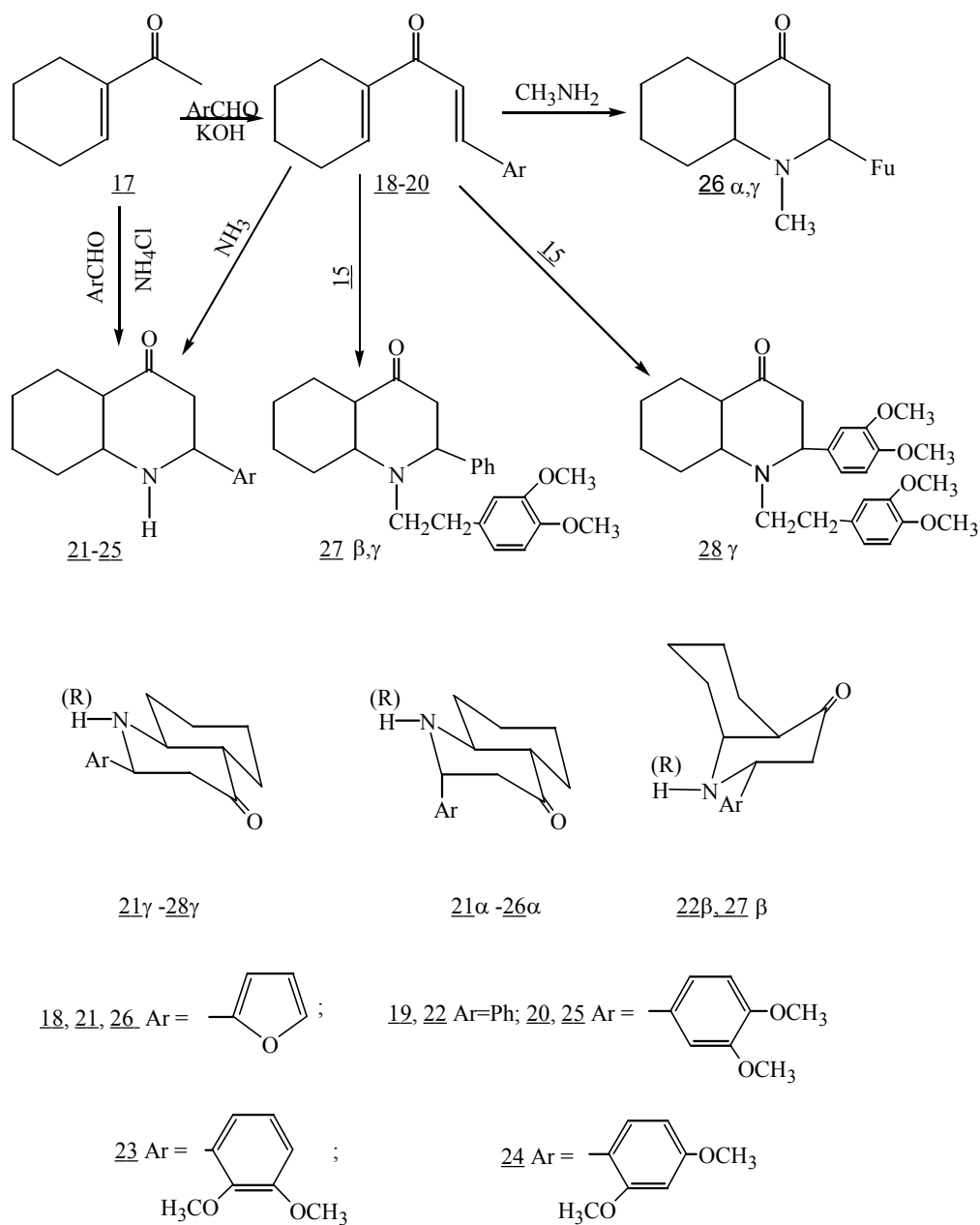
Пространственное строение изомеров (16 α и 16 γ) устанавливалось на основании данных спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C и встречного синтеза путем арилалкилирования транс-изомеров 2-метилдекагидрохинолин-4-она (12 γ , 12 α) со строго установленной конфигурацией. Аминометилированием фенилацетилена с параформом и нордекагидрохинолин-4-онами (12 γ , 12 α) получены соответствующие 1-(3-фенилпропин-2-ил)замещенные (13 γ , 13 α). Показано, что при этом не происходит конфигурационных изменений в скелете исходных аминокетонов.



Арилзамещенные декагидрохинолин-4-оны с цис- и транс-сочленением карбо- и гетероциклов, а также с различной ориентацией и природой арильных заместителей открывают огромные возможности для конформационного анализа и изучения реакционной способности и биологической активности этих соединений. Тем более, к началу наших исследований в литературе почти отсутствовали данные на этот счет. В связи с этим мы разработали простые и доступные методы синтеза ряда новых 2-арилдекагидрохинолин-4-онов и некоторых их N-замещенных производных с различной природой заместителей при атомах C₂ и N.

Синтез этих соединений основан на взаимодействии аммиака или первичных аминов с замещенными диенонами (18-20), а также на гетероциклизации 1-ацетилциклогексена-1 (17) с соответствующими ароматическими альдегидами и ацетатом аммония. Диеноны (18-20), в свою очередь, получили кротоновой конденсацией 17 с ароматическими альдегидами в присутствии метанольного раствора КОН. Синтезированные смеси изомерных декагидрохинолонов (21-28) разделяли на индивидуальные формы дробной кристаллизацией оснований или их солей, а также препаративной колоночной хроматографией. В результате впервые получены в индивидуальном виде по 2 стереоизомера 2-(2-фурил)-(21), 1-метил-2-(2-фурил)-(26), 2-(2,3-диметоксифенил)-(23), 2-(2,4-диметоксифенил)-(24), 2-(3,4-диметоксифенил)-(25), 1-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-фенилдекагидрохинолин-4-она (27) и 3-изомера 2-фенилдекагидрохинолин-4-она (22). Циклизация диенона 20 с амином 15 идет с образованием единственного изомера (28γ).

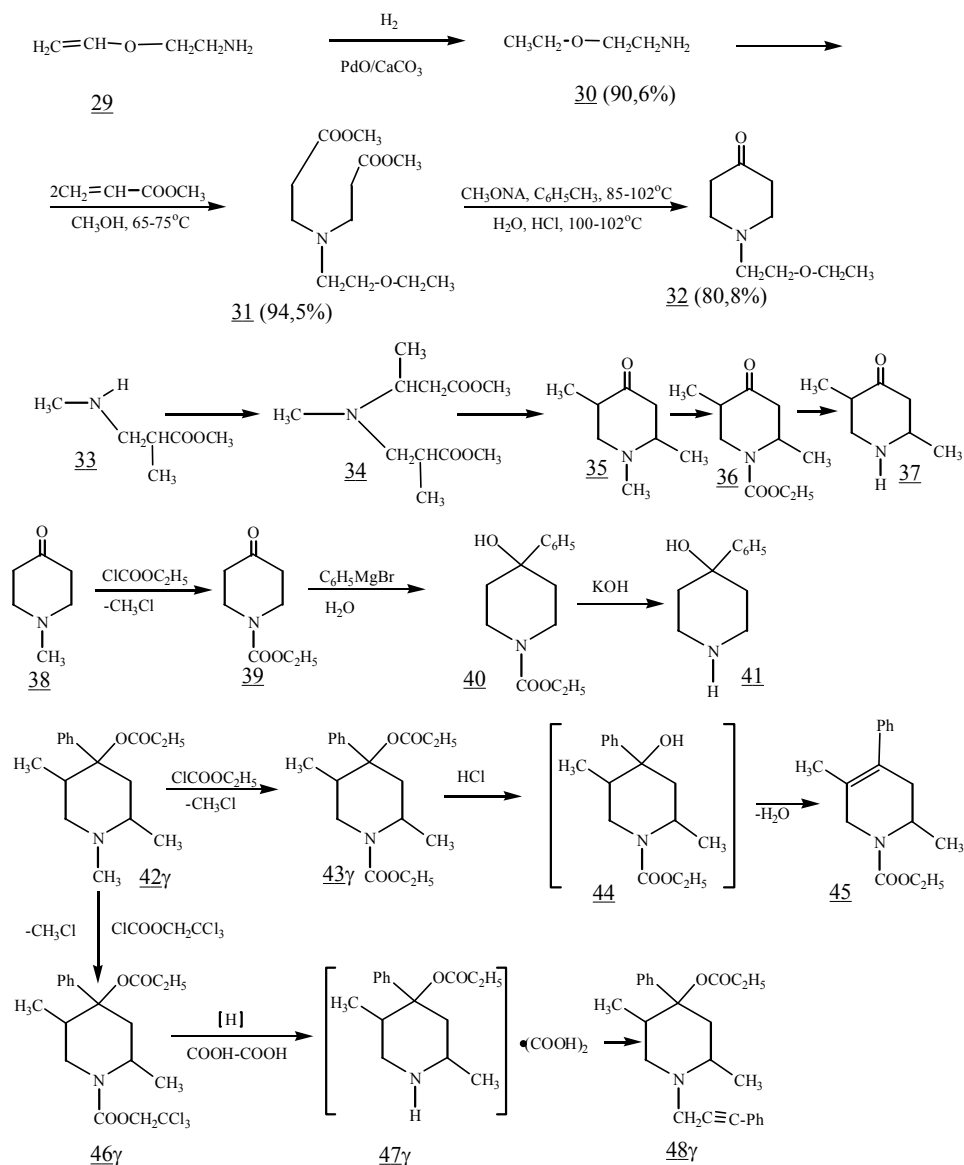
Конформации и конфигурации выделенных стереоизомеров установлены методами ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа (25). Показано, что в смеси значительно преобладают (57-74%) γ-изомеры с транс-сочленением циклов и экваториальной ориентацией арильного заместителя. Содержание α-изомеров (также с транс-сочленением циклов и аксиальной арильной группой) в смеси колеблется от 2 до 9%. Цис-изомеры (22β, 27β) присутствуют в смеси в весьма незначительных количествах: 4 и 2% соответственно. Изомер 22β при длительном хранении самопроизвольно изомеризуется в 22α.



Большинство описанных выше С- и N-замещенных пиперидин-4-онов и декагидрохиолин-4-онов служили объектами стереохимических исследований и ключевыми полупродуктами синтеза целевых соединений. Так, нами детально исследована стереохимия реакций восстановления, этилирования, винил- и фенилэтилирования и фениллитиевого синтеза пиперидин-4-онов (2-6) и транс-изомеров декагидрохиолин-4-онов (10-13, 16, 21-28) путем разработки препаративных методов разделения образующихся смесей стереоизомерных спиртов на индивидуальные формы, определения их количественного соотношения и пространственного строения. При этом установлено, что стереохимия восстановления и этилирования зависит от условий реакции. Присоединение ацетилена, винил- и фенилацетилена в условиях реакции Фаворского к стерически незатрудненным моно- и бициклическим пиперидин-4-онам протекает пространственно направленно, с преобладанием в смеси стереоизомеров соответствующих

спиртов, образованных путем аксиального вхождения нуклеофильного реагента. Этилирование пространственно затрудненных 2а-метил- и 2а-арил-транс-декагидрохинолин-4-онов проходит практически полностью селективно и приводит к образованию ацетиленовых спиртов, соответствующих атаке этинильного карбаниона из экваториальной области, что связано исключительно с пространственными затруднениями, создаваемыми аксиальными заместителями при атоме С₂. Найдены ранее неизвестные закономерности стереоселективного протекания реакций нуклеофильного присоединения ацетилена к карбонильной группе 2е-(2,3-диметоксифенил)- и 2е-(2,4-диметоксифенил)-транс-декагидрохинолин-4-она.

Разработаны новые методы синтеза ряда основных полупродуктов (32, 35, 37, 41, 47) для получения пиперидиновых анальгетиков.



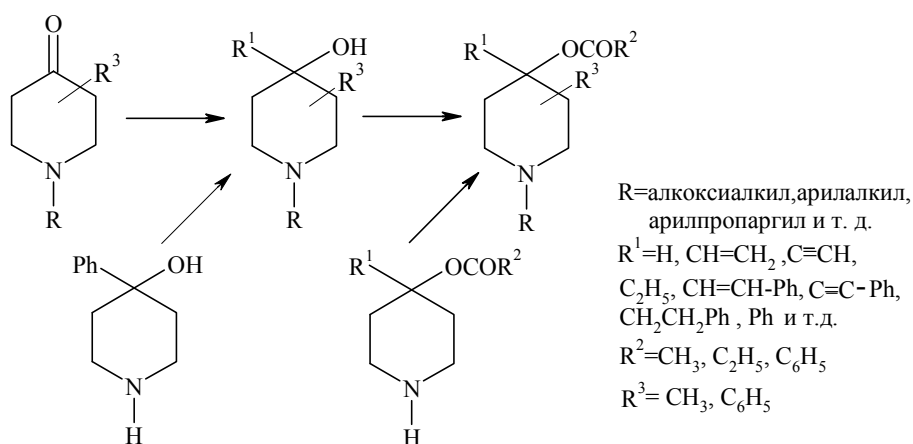
Исходным веществом для получения пиперидин-4-она (32) служил виниловый эфир моноэтаноламина (29), который выпускается Карагандинским АО "Карбид". На основе метил-амин, метилметакрилата и метилкротоната разработан новый метод получения 1,2,5-триметил-пиперидин-4-она (35) с общим выходом 36,2%. Его синтез осуществлен по методу Дикмана.

В известном способе, основанном на применении диметилвинилэтинилкарбинола (ДВЭК) выход 35 составлял 20-24%. Кетон 35 является ключевым полупродуктом для промедола (42γ). Для синтеза N-аналогов промедола разработан новый метод получения 2,5-диметилпиперидин-4-она (37) (общим выходом 32,5%), основанный на N-деметилировании соединения 35. По методу Назарова соединение 37 получается с выходом 11% в расчете на ДВЭК.

4-Фенилпиперидин-4-ол (41) служит полупродуктом для синтеза N-аналогов десметилпродина и других биологически активных препаратов. Наиболее распространенным является способ получения соединения 41 из α-метилстирола (общим выход 22,5%). Этот метод имеет ряд серьезных недостатков, главными из которых являются многостадийность, использование легкополимеризующегося α-метилстирола, агрессивного НВг и низкий выход целевого продукта. Мы разработали новый оригинальный способ получения соединения 41 из промышленного 1-метилпиперидин-4-она (38). Взаимодействие последнего с этилхлорформиатом в кипящем бензоле приводит к образованию продукта 39 с выходом 76%. Конденсацией 39 с фенилмагнийбромидом получали карбамат 40 с выходом 68%. Целевой продукт 41 выделяли обработкой 40 спиртовым раствором КОН с выходом 71,4%. Общий выход 41 на исходный кетон 38 составлял 36,5%.

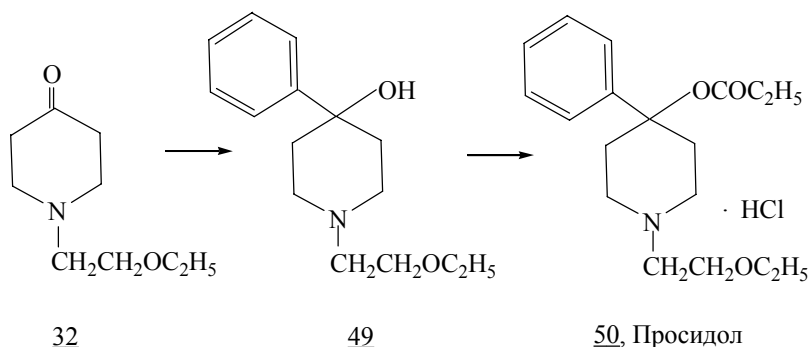
Использование N-карбэтоксинорпромедола (43γ) для синтеза норпромедола (47γ) положительного результата не дало: обработка 43γ диоксановым раствором НСl сопровождалась омылением пропионилоксигруппы и дегидратацией промежуточного спирта 44 с образованием тетрагидропиперидина 45 с выходом 80,2%. Разработанный нами способ синтеза (47γ) заключается в получении N-2,2,2-трихлорэтоксикарбонилнорпромедола (46γ), восстановлении последнего водородом *in situ* и последующем превращении лабильного продукта N-деметилирования в средний оксалат норпромедола (47γ). Выход последнего в расчете на исходный промедол (42γ) составил 57,2%. На его основе с 81,7%-ным выходом получено N-γ-фенилпропаргильное производное (48γ), синтезированное также другим путем из пиперидона (3).

Таким образом, описанные выше пиперидоны, фенилпиперидинолы и норпромедол в дальнейшем были использованы для синтеза многочисленных (более 200) 4-фенилпиперидиновых анальгетиков и анестетиков. Целевые потенциальные анальгетики и анестетики получали по следующей схеме:



Эти исследования осуществлялись в двух главных направлениях: синтез, стереохимия и изучение химических и спектральных свойств новых производных пиперидина, с одной стороны, и установление зависимости между химической (пространственной) структурой полученных соединений и их фармакологической активностью, с другой. В результате получены новые данные, позволяющие сделать важные выводы о взаимосвязи тонкой химической (стереохимической) структуры веществ с их реакционной способностью, спектральными и, что особенно важно, фармакологическими (анальгетическими) свойствами. Среди синтезированных

Н- и С-замещенных 4-фенил-4-пропионилоксипиперидинов обнаружен ряд препаратов, превышающих морфин и фемедол по анальгетической активности в 3-30 раз, а по широте фармакологического действия - в 2-100 раз, причем в дозах, вызывающих обезболивание, но не проявляющих наркотического эффекта. Полученные в ИХН производные пиперидина были изучены на анальгезирующую активность в лаборатории фармакологии канд. биол. наук Л.М. Моисеевой (Новокузнецкий НИХФИ). Анализ результатов фармакологических исследований синтезированных соединений позволил найти ряд важных зависимостей между строением (стереохимией) и анальгетической активностью, что позволяет в настоящее время вести целенаправленный синтез эффективных анальгетических средств. Одним из наиболее эффективных оказался препарат под названием ПРОСИДОЛ [1-7].



К настоящему времени совместно со специалистами Новокузнецкого НИХФИ созданы и внедрены в медицинскую практику Российской Федерации и Республики Казахстан три готовые лекарственные формы этого препарата: таблетки по 0,025 г внутрь, инъекционная ампульная форма в виде 1%-ного водного раствора по 1 мл и буккальные (защечные) таблетки по 0,02 г.

Субстанция и защечная таблеточная форма просидола выпускается Государственным унитарным предприятием "ГосНИИОХТ" (г. Москва).

Уникальные свойства выявлены у защечной таблеточной формы просидола, не уступающей инъекционной форме по скорости наступления обезболивающего эффекта (1-15 минут), продолжительности (3-8 часов, в некоторых случаях до 16 часов) и эффективности анальгезии [3, 4]. По последнему показателю эта форма просидола близка или несколько уступает широкоприменяемому в США и в Европе бупренорфину, но превосходит его по скорости всасывания и наступления анальгетического действия. По силе и длительности эффекта в послеоперационном обезболивании просидол превосходит трамал и промедол в инъекциях (2%-ный раствор).

Просидол в таблетированной защечной форме выгодно отличается от других анальгетиков (промедол, морфин, омнопон, морфин сульфат) минимальным проявлением побочных эффектов, особенно при лечении хронического болевого синдрома: практически не угнетает дыхание, оказывает слабо выраженное угнетающее действие на моторику кишечника, не влияет на показатели функции сердечно-сосудистой системы, не препятствует применению других лекарственных средств, усиливает действие препаратов для наркоза, снотворных и других седативных лекарств. Он проявляет особые преимущества при длительной терапии хронической боли (максимально 245 суток) благодаря удобству применения в любых условиях, хорошей переносимости и достаточно высокой эффективности (82,3%) [3]. Защечные таблетки просидола представляют собой т.н. ретардную форму с пролонгированным действием препарата, не дающую пиковых концентраций действующего вещества [4]. По этой причине данные таблетки в отличие от инъекционных форм не представляют интереса для наркоманов, в связи с чем клиницистами ГВКГ им. Н.Н. Бурденко не отмечено и привыкания к этой ретардной форме просидола. Применение просидола в сочетании с морфин сульфатом для длительной (12-часовой) анальгезии обеспечивает быстрый и стойкий обезболивающий эффект. Таблетированная защечная форма просидола может приниматься военнослужащими для оказания первой помощи в порядке само- и взаимопомощи. Специальной медицинской помощи при этом не требуется [4].

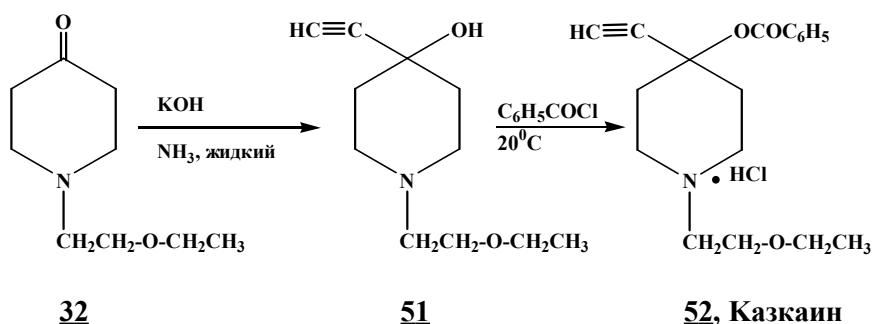
Как указывалось выше, таблетированный просидол для буккального (защечного) использования удобен для применения в любых условиях и имеют ряд очевидных преимуществ по сравнению с инъекционными формами: исключаются случаи шприцевого заражения инфекционными заболеваниями, упрощаются хранение и транспортировка, поскольку таблетки в отличие от ампул не замерзают и не разбиваются. При этом достигается определенный экономический эффект, так как исключается применение спирта и ваты, необходимых при проведении инъекций.

Как уже отмечалось [4], защечная таблетированная форма просидола может рассматриваться в качестве альтернативного препарата для укомплектования медицинских наборов и комплектов, для широкого применения в медицинской практике как в мирное время, так и в экстремальных условиях (медицина катастроф) и на этапах медицинской эвакуации в ходе боевых действий.

Просидол запатентован в РФ [5], РК [6] и Швейцарии [7].

Серьезные побочные эффекты применяемых в медицинской практике местноанестезирующих средств и их малый ассортимент требует создания высокоэффективных и безвредных лекарств этого типа действия. В связи с большим числом больных с нарушениями сердечного ритма велика потребность в антиаритмиках, устраняющих сердечную аритмию различной этиологии.

Особый интерес для практической медицины, в том числе военно-полевой медицины и медицины катастроф, представляет препарат КАЗКАИН [8,9], созданный совместными усилиями ученых и специалистов Института химических наук, Казахского государственного медицинского университета и Новокузнецкого НИХФИ.



Следует отметить, что проведенный полный комплекс предклинических медико-биологических исследований и 1-я фаза клинических испытаний показали высокую эффективность казкаина по обоим рекомендуемым показаниям в качестве анестетика и антиаритмика.

Местноанестезирующую активность и острую токсичность казкаина изучали в сравнении с применяемыми в медицинской практике анестетиками: новокаином, тримекаином, лидокаином и пиромекаином. Казкаин обладает высокой местноанестезирующей активностью при инфильтрационной и особенно проводниковой анестезии, значительно превосходя все указанные препараты как по активности, так и по продолжительности действия. Кроме того, казкаин также существенно превосходит лидокаин и этмозин по способности предупреждать экспериментальные хлорид-кальциевую и аконитиновую аритмии, обладая гораздо меньшей токсичностью.

В течение 1996-1997 гг. этот препарат в виде четырех готовых лекарственных форм для инъекции успешно прошел 1-ю фазу клинических испытаний в четырех ведущих клиниках Москвы в качестве местноанестезирующего и антиаритмического средства. Согласно данным Центрального военно-морского госпиталя Минобороны РФ казкаин является эффективным средством для проведения проводниковой и инфильтрационной анестезии. Продолжительность обезболивания в среднем составляет 7 часов 48 минут при проводниковой и 6 часов 31 минуту при инфильтрационной анестезии. К сожалению, из-за отсутствия финансовых средств эти испытания не завершились.

На основе превращений пиперидин-4-онов и декагидрохинолин-4-онов предложены способы получения многих классов ранее неизвестных соединений (более 1000). Среди них обнаружены препараты, обладающие не только высокой обезболивающей, но и антиаритмической, противогипоксической, спазмолитической, н-холиноблокирующей и стимулирующей рост растений активностями. Многие из них значительно превосходят по активности применяемые в практике лекарства. Некоторые из этих препаратов рекомендованы для дальнейших углубленных

доклинических испытаний в качестве перспективных химиотерапевтических средств. Выявленная связь между структурой и активностью соединений может быть использована при направленном поиске новых лекарственных средств и пестицидов.

Все вышесказанное свидетельствует о перспективности поиска новых фармакологически активных и других веществ в ряду С- и N-замещенных производных пиперидина и декагидрохинолина.

1. Н.М. Курбат, К.Д. Пралиев, Т.А. Салита и др. // *Хим.-фарм. ж.*, **25**, № 7, 20-29 (1991).
2. К.Д. Пралиев // Дисс. в форме научного доклада на соискание ученой степени д.х.н., Алматы, 58 с. (1991).
3. Н.А. Осипова, М.И. Власов, В.А. Береснев, Г.Р. Абузарова // *Тезисы докладов V Российского национального конгресса "Человек и лекарство"*, М., с. 600 (1998).
4. Н.А. Ефименко, М.И. Власов // *Военно-медицинский журнал*, №5, 29-30 (2000).
5. К.Д. Пралиев, В.К. Ю, Д.В. Соколов и др. // Патент РФ № 1262908. Оpubл. 29.07.94 г.
6. К.Д. Пралиев, В.К. Ю, Д.В. Соколов и др. // Патент РК № 527. Оpubл. 15.03.94 г.
7. К.Д. Пралиев, В.К. Ю, Д.В. Соколов и др. // Патент Швейцарии № 678622. Оpubл. 15.10.91 г.
8. К.Д. Пралиев, Ж.И. Исин, В.К. Ю, и др. // Патент РФ № 1704415. Оpubл. 08.07.96 г.
9. К.Д. Пралиев, Ж.И. Исин, В.К. Ю, и др. // Патент РФ № 1746667. Оpubл. 08.07.96 г.

Синтез алкалоидоподобных соединений на основе дитерпеновых кислот. Новая группа ноотропных агентов

Толстикова Г.А., Шульц Э.Э., Чернов С.В., Толстикова Т.Г.,
Сорокина И.В., Шакиров М.М., Маматюк В.И.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

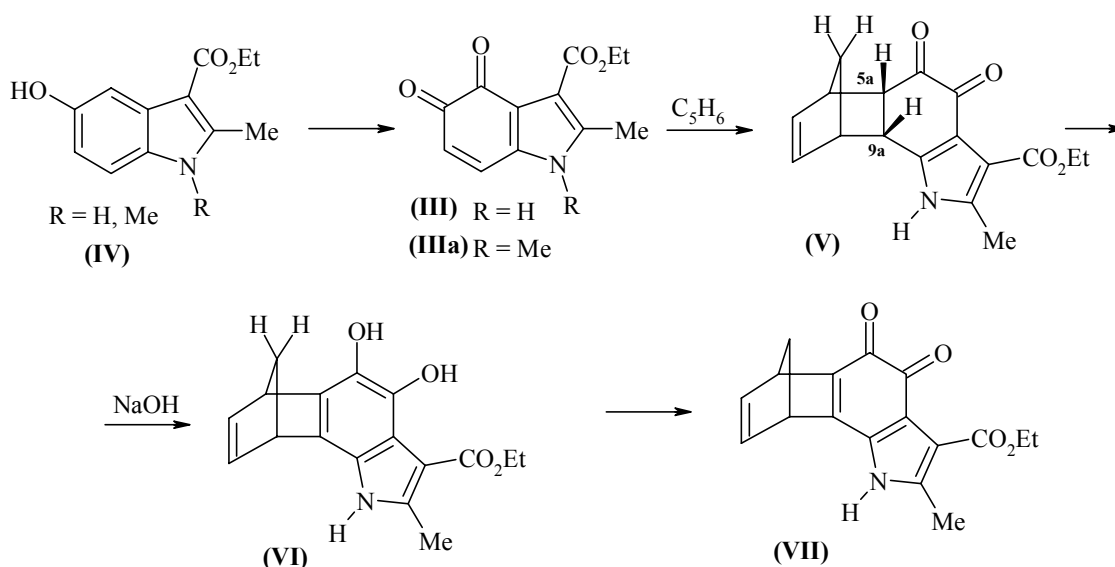
Обширный класс природных терпеноидов [1] в последние десятилетия активно пополняется метаболитами растительного, микробного и животного происхождения, молекулы которых включают фрагменты различных структурных типов, ковалентно связанные с основным терпеновым скелетом. Уникальность строения многих из так называемых смешанных метаболитов, наличие ценной биологической активности делает их привлекательными объектами полного синтеза, а также моделями для дизайна молекул с потенциально полезными свойствами. В ряду этих метаболитов все более возрастающее значение приобретают азотсодержащие и алкалоидоподобные соединения. Такие примеры, как таксол [2], индолотерпены [3], аденинсодержащие дитерпены [4] позволяют судить о высокой перспективности азотсодержащих смешанных метаболитов.

Настоящее сообщение обобщает некоторые итоги исследований по синтезу аналогов природных метаболитов алкалоидоподобного типа.

В основу принятого нами плана исследований было положено соображение о целесообразности использования в качестве исходных соединений доступных дитерпеновых кислот. Первый объект, левопимаровая кислота (I), является крупнотоннажным продуктом, содержание которого в сосновой живице составляет не менее 25%. Второй объект, ламбертиановая кислота (II), получается экстракцией хвои сибирского кедра, где она содержится в количестве до 3% (в сумме с метиловым эфиром) [5].

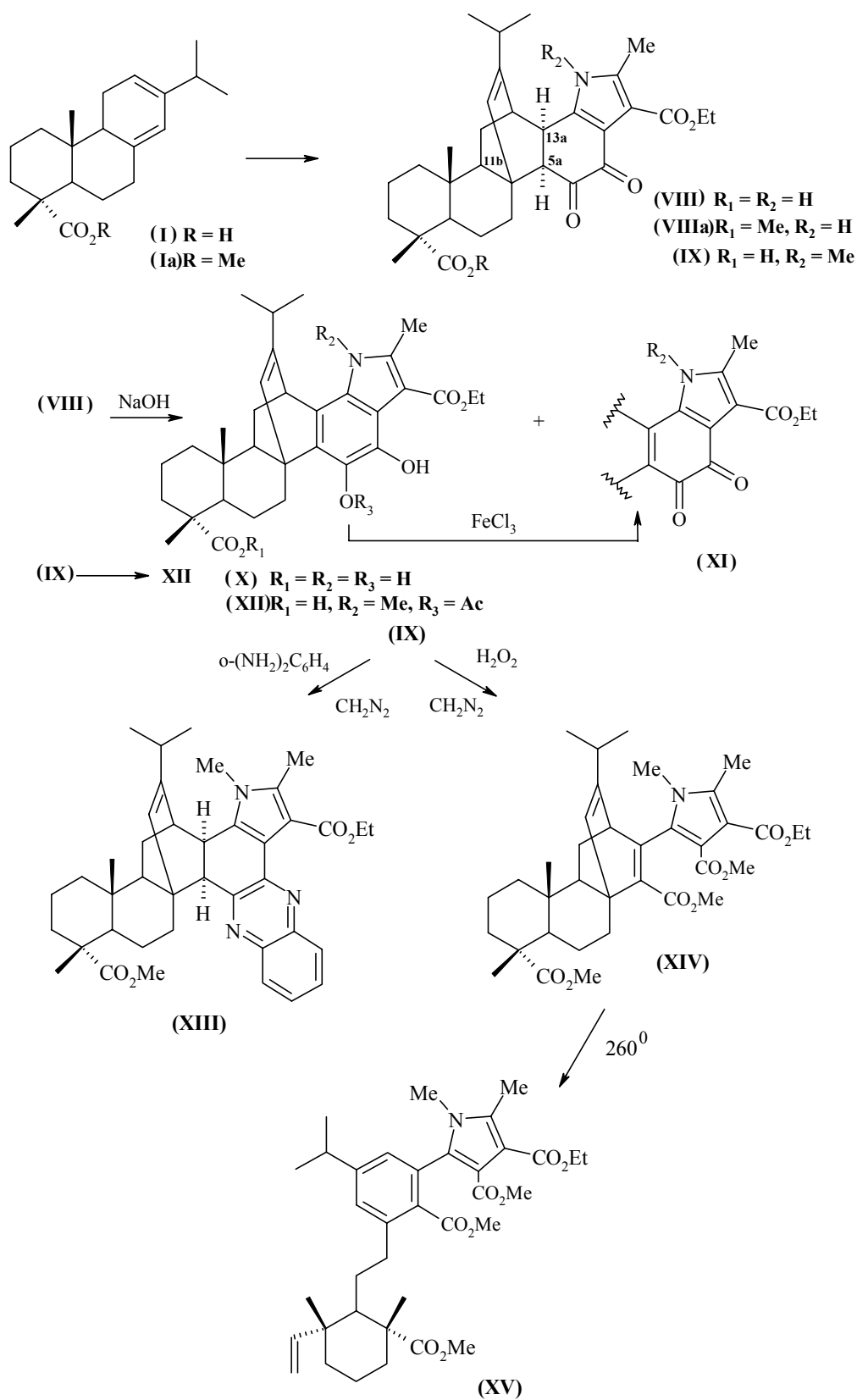
Синтез алкалоидоподобных соединений на основе левопимаровой кислоты осуществлен с использованием реакции Дильса-Альдера. Так, для получения индолодитерпенов исследовано [4+2]-циклоприсоединение 4,5-диоксо-2-метил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидроиндола (III) и его N-метильного производного (IIIa), которые получают окислением соответствующих 5-гидроксииндолов (IV) солью Фреми [6]. Следует отметить, что 1,2-хиноны (III) и (IIIa) не изучены в качестве диенофилов. Модельная реакция хинона (III) с цикlopentadiеном, протекающая при 20°C в метанольном растворе, дает с выходом 63% аддукт (V), *эндо*-конфигурация которого подтверждена NOE эффектом, наблюдаемым между *син*-протоном метиленового мостика и протонами при атомах C^{5a} и C^{9a}. Обработка аддукта (V) NaOH в метаноле дает дигидроксииндол (VI), окисляющийся в хинон (VII) действием FeCl₃ (схема 1).

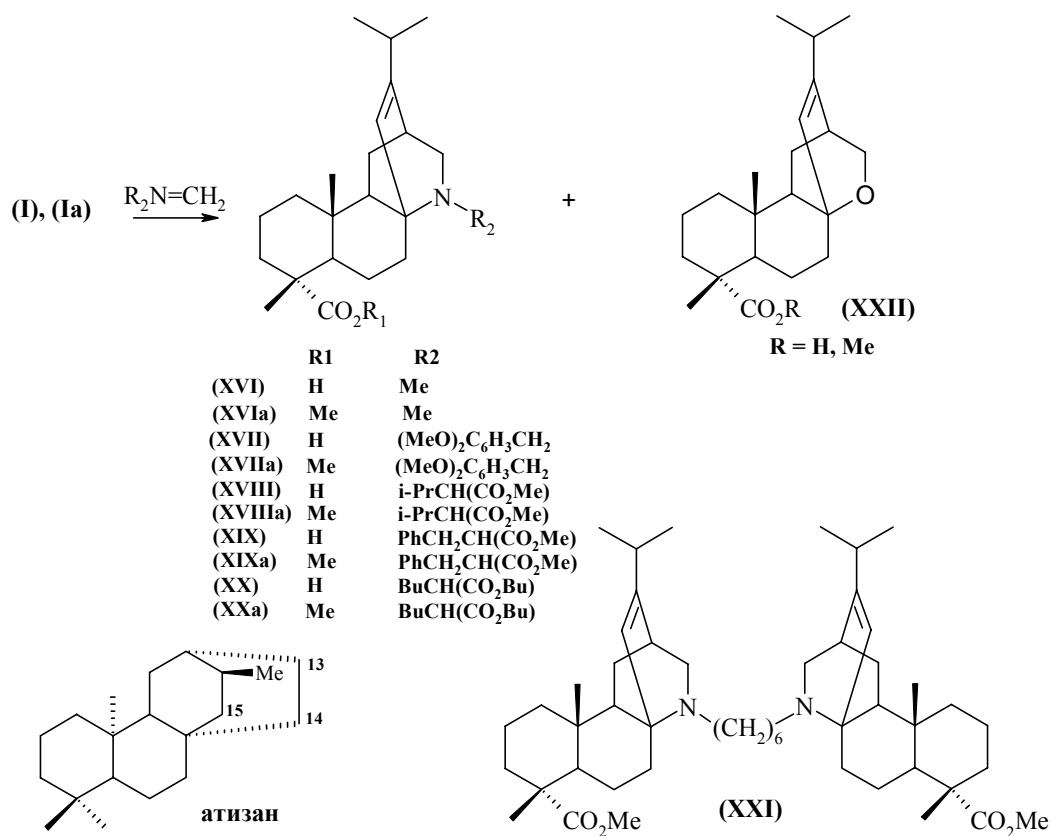
Реакция левопимаровой кислоты с хинонами (III) и (IIIa) протекает в описанных выше условиях с образованием аддуктов (VIII) и (IX). Как и в описанных ранее случаях [7], нет необходимости в выделении чистой кислоты (I), поскольку реакция легко проходит с сосновой живицей, содержащей около 25% левопимаровой кислоты. Строение аддуктов следует из спектральных данных, в частности, из спин-спинового взаимодействия между протоном при C^{13a} и NH в спектре COSY-LR аддукта (VIII), а также из данных NOESY эксперимента, выявившего взаимодействие протонов при C^{11b} и C^{5a}. Щелочная обработка аддукта (VIII) дает смесь дигидроксииндола (X) и хинона (XI). Последний количественно получается из (X) при окислении FeCl₃. Обработка аддукта (IX) уксусным ангидридом дает моноацетат (XII). Конденсация с *орто*-фенилендиамином позволила получить после метилирования хиноксалин (XIII) (схема 2).



Окисление дикетона (IX) щелочной перекисью водорода привело после метилирования к триметилловому эфиру (XIV), который при 260°C претерпевает ретродиеновое расщепление с образованием арилпиррола (XV). Судя по наличию двойных сигналов протонов метоксильных групп в спектре ПМР пиррола (XV), это соединение существует в виде смеси атропизомеров (схема 2).

Реакции левопимаровой кислоты с гетеродиенофилами изучены очень слабо. Разработанный нами общий подход к синтезу алкалоидоподобных структур основывается на циклоприсоединении иминов формальдегида. Было показано, что имины, образующиеся *in situ* в растворе тетрагидрофурана из водного формальдегида и первичных аминов под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, присоединяются к левопимаровой кислоте с образованием производных 17-нор-15-аза-13,14,20-энт-атизана (схема 3). Следует подчеркнуть, что в отличие от опытов с хинонами получить воспроизводимые результаты, используя живицу, не удастся. Вполне удовлетворительные выходы целевых аддуктов были получены со смесью смоляных кислот, обогащенной до 80% левопимаровой кислотой, а также со смесью метиловых эфиров. Реакция с N-метиylimином дала аддукты (XVI) и (XVIa) с выходами 48-52%. Продукты присоединения 2,3-диметоксибензиламина (XVII) и (XVIIa) получены с выходами до 70%. Введение в реакцию t-бутилового эфира валина, а также метиловых эфиров фенилаланина и изолейцина дало аддукты (XVIII, XIX, XX) и (XVIIIa, XIXa, XXa) с выходами 32-62%. Бис-имин гексаметилендиамина гладко присоединяется к эфиру (Ia) с образованием диамина (XXI). Во всех опытах отмечено образование известного соединения (XXII).





Ламбертиановая кислота (II) и ее метиловый эфир (IIa) были использованы нами в синтезе азотсодержащих фуранодитерпенов. Выбор объекта был обусловлен не только его доступностью, но и обнаружением у ламбертиановой кислоты и метилламбертианата нейротропной активности [8].

В качестве ключевых превращений мы избрали аминотетилирование, восстановительное аминирование и реакцию Пикте-Шпенглера.

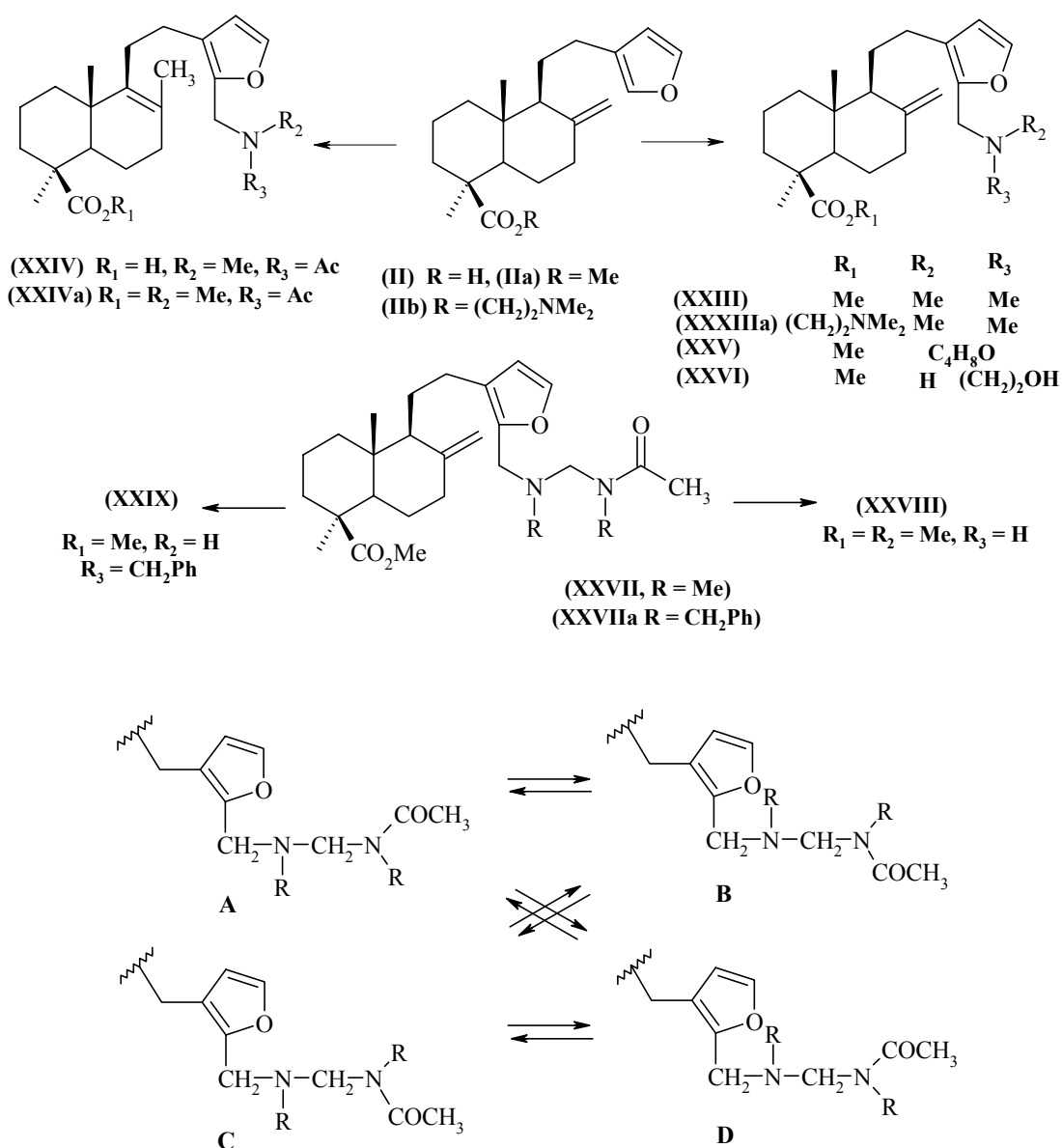
Аминотетилирование производных фурана по Манниху осуществлено в приложении к весьма узкому кругу простых соединений [9, 10]. Молекулы сложного строения в этой реакции не исследовались. В классических условиях ламбертиановая кислота реагирует с диметиламином и параформом, давая аминотетил (XXIII). Реакция кислоты (II) и эфира (IIa) с метиламином и параформальдегидом проходит со сдвигом двойной связи и образованием соединений (XXIV) и (XXIVa) (схема 4).

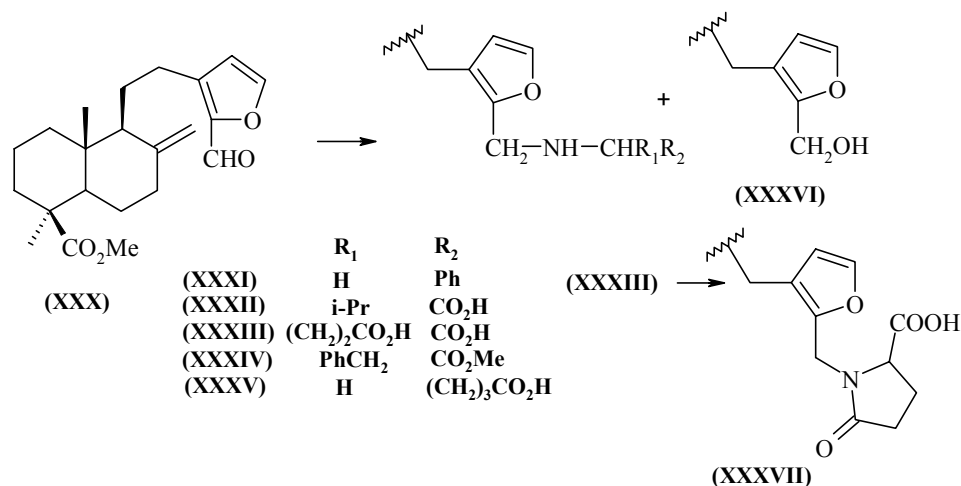
Реакция метилламбертианата (IIa) и эфира (IIb) с метилениминовой солью [CH₂=N⁺Me₂] проходит гладко, приводя к аминотетилам (XXIII, XXIIIa). Аналогичные реагенты, полученные *in situ* из морфолина или оксазолидина в присутствии хлористого ацетила, позволили синтезировать аминотетилы (XXV, XXVI). Характерно, что прямое аминотетилирование по Манниху с этими аминами не проходит. Если в реакцию с эфиром (IIa) ввести циклические аминали формальдегида (N,N,N-триметил- или N,N,N-трибензил-гексагидро-S-триазины), то при участии ацетилхлорида происходит образование диамино-соединений (XXVII, XXVIIa). Мягкий кислотный гидролиз диамина (XXVII) дает аминотетил (XXVIII), тогда как в более жестких условиях проходит сдвиг двойной связи, что прослеживается на примере превращения диамина (XXVIIa) в соединение (XXIX). В спектрах ¹H ЯМР диаминов (XXVII, XXVIIa) удвоены сигналы протонов всех группировок боковой цепи, а также наблюдается неэквивалентность протонов и углеродных

атомов фуранового цикла. Эти особенности спектров обусловлены существованием диаминов (XXVII, XXVIIa) в виде смеси *мезо*-(A,B) и *d,l*-(C,D) – изомеров (схема 4).

Аминотетилные производные получены также путем восстановительного аминирования 16-формил-метилламбертианата (XXX), проходящего с аминами под действием NaBH_4 . Выходы аминоэфиров (XXXI-XXXV) составили 63-80%. В каждом случае получено до 22% соединения (XXXVI). В опытах с *d,l*-глутаминовой кислотой параллельно образуется лактам (XXXVII) (выход 20-22%), количественно получающийся также и при кипячении хлороформного раствора аминокислоты (XXXIII).

Схема 4

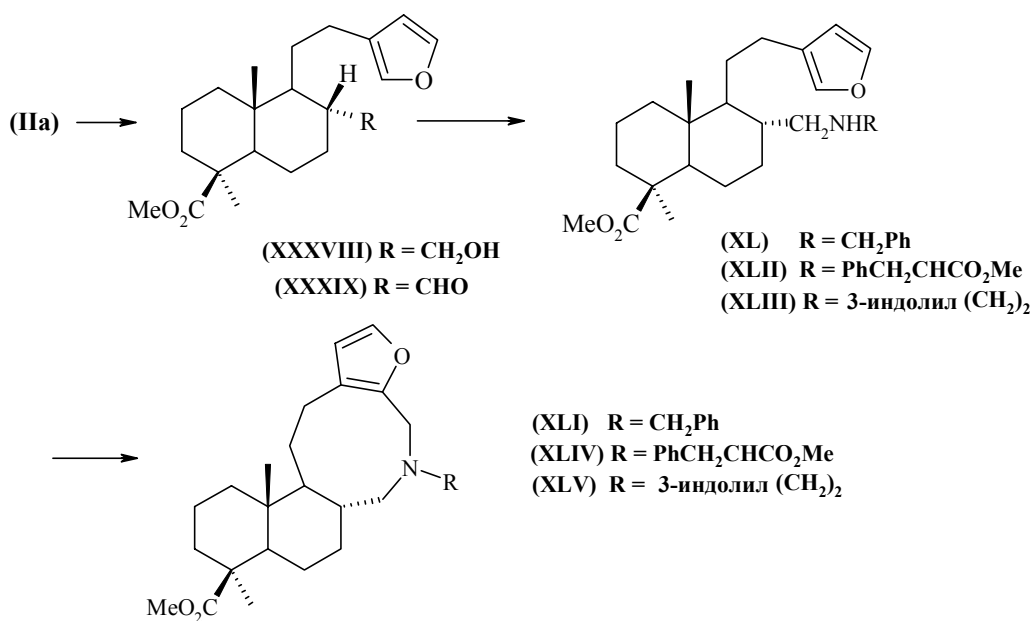


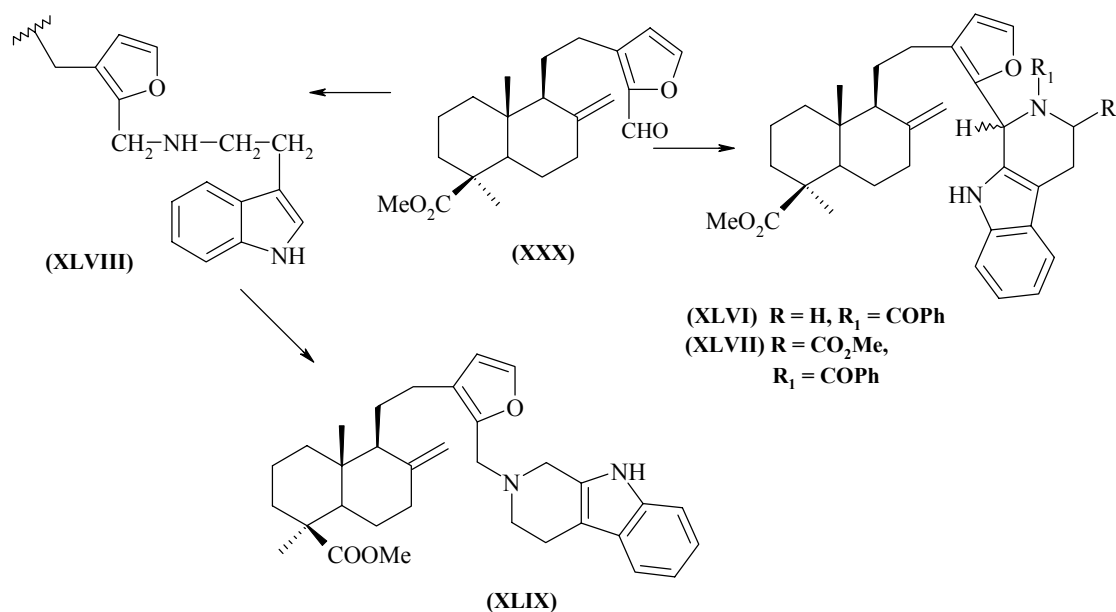


Последовательное использование восстановительного аминирования и внутримолекулярного аминотетирования позволило синтезировать новую алкалоидоподобную систему. Метилламбертианат путем гидроборирования переводили в гидроксиэфир (XXXVIII), далее окислением в альдегид (XXXIX), который при взаимодействии с бензиламином в присутствии NaBH_4 дает аминоэфир (XL) (схема 5). Заключительное внутримолекулярное аминотетирование парформом привело к производному фурано-азациклононана (XLI). В аналогичных условиях из альдегида (XXXIX) и метилового эфира *l*-фенилаланина или триптамина были получены соединения (XLII-XLIII), циклизующиеся формальдегидом в соединения (XLIV, XLV).

Для синтеза терпенокарболинов была использована реакция Пикте-Шпенглера. Так, конденсация альдегида (XXX) с триптамиином или метиловым эфиром триптофана дает смеси стереоизомерных карболинов (XLVI, XLVII). Восстановительное аминирование с участием триптамина и альдегида (XXX) приводит к амину (XLVIII). Последний конденсируется с формальдегидом с образованием карболина (XLIX).

Схема 5





Дитерпеновое производное γ -аминомасляной кислоты (XXXV) испытывалось нами в качестве ноотропного агента. Референс-препаратом служила субстанция γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

Ноотропное действие соединений оценивали по скорости выработки и угасания условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и по величине противотревожного эффекта. В табл. 1 приводятся сравнительные данные по влиянию соединений на способность животных к обучению и запоминанию УРПИ (соединения вводили в указанной дозе в течение четырех дней).

Таблица 1. Влияние производного ламбертиановой кислоты (XXXV) на процессы обучения и памяти у мышей

Соединения	УРПИ (%) на 4 день обучения			УРПИ (%) на 14 день опыта		
	Дозы (мг/кг)			Дозы (мг/кг)		
	1	2	10	1	2	10
(XXXV)	100	110	114	92	143	126
ГАМК	100	100	100	100	100	100

Как видно, под действием соединения (XXXV) скорость выработки условного рефлекса возрастает и носит дозозависимый характер. Кроме того, проявляется выраженный антиамнестический эффект, превышающий таковой ГАМК.

Из данных табл. 2, в которой представлены результаты изучения влияния соединения (XXXV) на противотревожную активность, следует, что при увеличении дозы это соединение превосходит ГАМК по противотревожному действию. Можно сделать вывод, что характер ноотропного эффекта соединения (XXXV) выражается в повышении мнестических способностей со слабым стимулирующим влиянием на обучение. Антиамнестическое действие этого агента реализуется на фоне наблюдаемого понижения тревожности, что указывает на возможный ГАМК-ергический механизм действия.

Таблица 2. Влияние производного ламбертиановой кислоты (XXXV) на противотревожную активность мышей

Соединения	Время нахождения в светлом отсеке (сек)			Противотревожная активность (%)		
	Дозы (мг/кг)			Дозы (мг/кг)		
	1	2	10	1	2	10
(XXXV)	161±2,4	174±1,5	85,2±3,4	99	102	139
ГАМК	163±2,5	170±1,7	61,1±6,2	100	100	100

Таким образом, синтетическая трансформация метилламбертианата путем введения структурного элемента ГАМК позволила получить соединение (XXXV) с новым сочетанием ноотропного и анксиолитического свойств.

1. I.D. Connolly, R.A. Hill, *Dictionary of Terpenoids, Chapman and Hall*, vol. **2**, p. 677-809. (1991).
2. K.C. Nikolaou, W.-M Dai, R.K. Guy, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1, 15-44 (1994).
3. A.B. Smith III, E.G. Nolen, R. Shirai, F.R. Blase, M. Ohta, N. Chida., R.A. Hartz, D.M. Fitch, W.M. Clark, P.A. Sprengeler, *J. Org. Chem.*, **60**, 24, 7837-7848 (1995).
4. Atta-ur-Rahman, M. Choudharg, *The Alkaloids*, N.-Y., *Acad. Press*, 1990, vol. **38**, ch. 3.
5. В.А. Ралдугин, В.В. Гришко, Ю.В. Гатилов, М.М. Шакиров, Л.И. Демянкова, *Сибирский химич. журн.*, **5**, 66-71 (1992).
6. А.И. Гринев, Н.К. Кульбовская, А.А. Терентьев, *ЖОХ*, **25**, 7, 1355-1357 (1955).
7. С.В. Чернов, Э.Э. Шульц, Ю.В. Гатилов, И.Ю. Багрянская, Г.А. Толстиков, *ЖОрХ*, **33**, 5, 678-689 (1997) [*Russ. J. Org. Chem.*, **33**, 5, 619-631 (1997)].
8. Т. Г. Толстикова, М.П. Долгих, Г.А. Толстиков, *Докл. АН*, **374**, 2, 565-570 (2000).
9. M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 8, 1044-1070 (1998).
10. M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron.*, **46**, 6, 1791-1837 (1990).

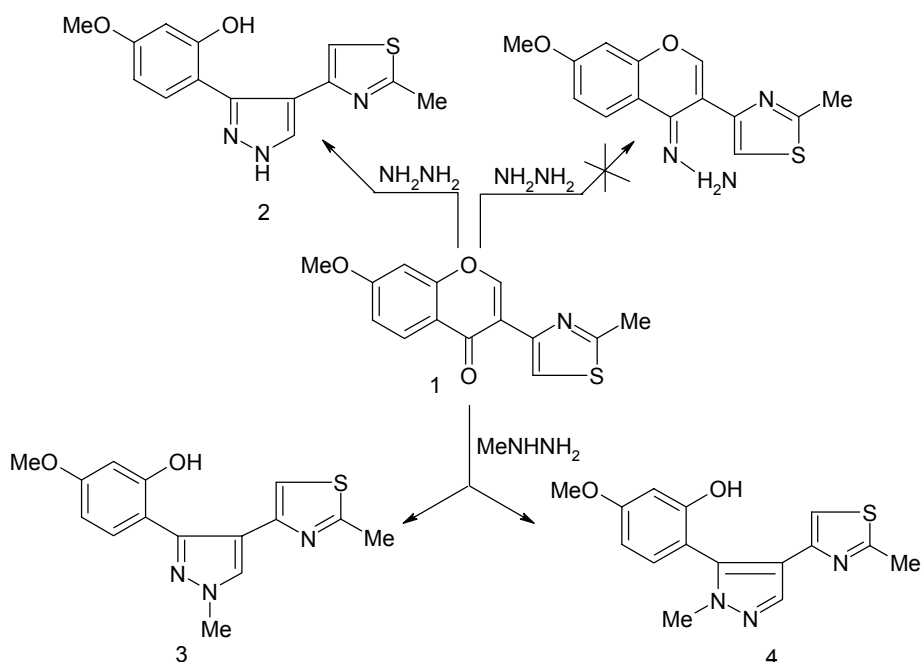
Взаимодействие модифицированных изофлавонов с гидразином и его производными

П1

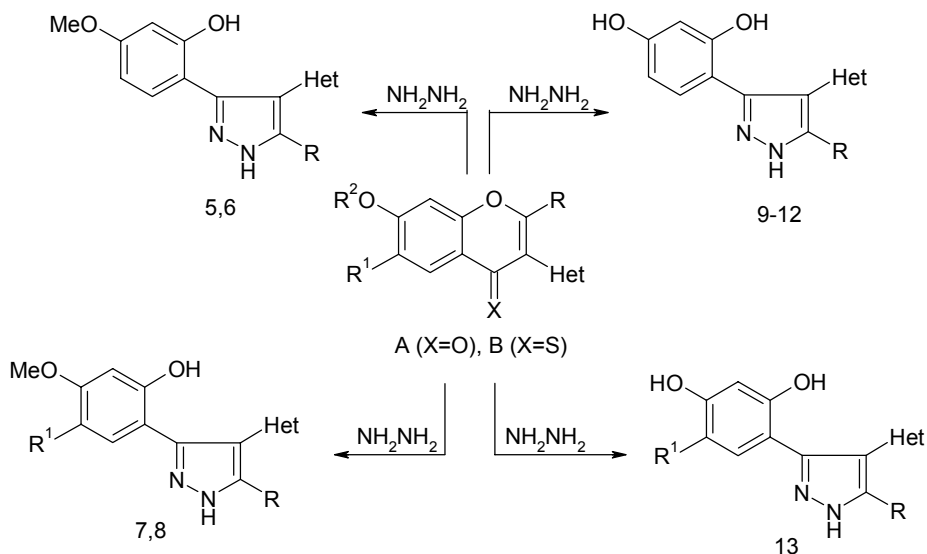
Хиля В.П., Купчевская И.П., Гришко Л.Г.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко
01033, Киев, ул. Владимирская, 64

Известно, что при действии гидразина и его производных на изофлавоны и 4-тиоксо-изофлавоны происходит размыкание пиранового кольца и последующее замыкание пиразольного цикла. Ранее [1] нами было показано, что тиазольный аналог 1 при действии на него гидразина и метилгидразина чрезвычайно легко перегруппировывается в производные (2-гидроксифенил) пиразола 2-4. Полученные пиразолы 2-4 легко растворяются в 2 н. растворе NaOH, что указывает на присутствие в их молекулах свободного фенольного гидроксила. Со спиртовым раствором FeCl_3 пиразолы 2-4 образуют сине-зеленые хелатные комплексы с участием OH-группы и атома N пиразольного цикла (в случае пиразола 4 образование окрашенного хелатного комплекса невозможно).

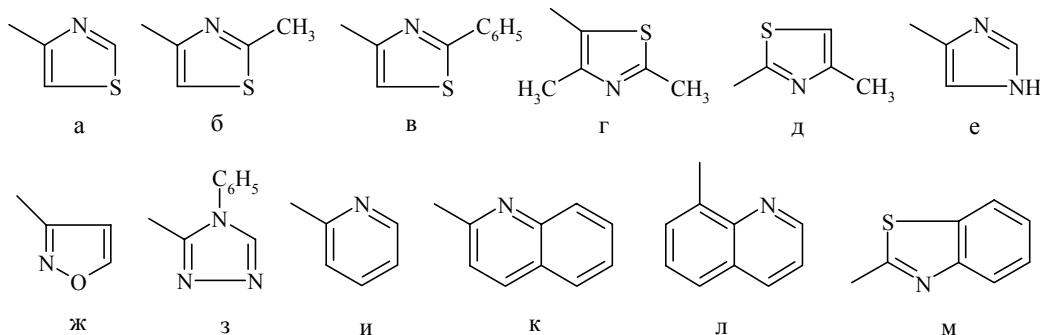


Хелатная структура позволяет объяснить сдвиг сигнала протона 6-Н в спектрах ПМР (в DMSO-D_6) соединений 2-4 в сильное поле на 1,0-1,2 м.д. по сравнению с положением пика протона 5-Н у исходного хромона 1. Пик тиазольного протона 5-Н у соединений 2-4 также испытывает значительный диамагнитный сдвиг (1,52-1,88 м.д.) в результате нарушения копланарности ядер тиазола и хромона. У исходного хромона 1 происходит сильное несвязанное взаимодействие протона 5-Н ядра тиазола с карбонильным атомом О, поскольку пространственные затруднения между ядрами тиазола и хромона в этом случае несущественны. Это взаимодействие вызывает парамагнитный сдвиг сигнала указанного протона. О пиразольной структуре производных типа 2 свидетельствует также уширенный сигнал протона 5-Н пиразольного цикла (спин-спиновое взаимодействие с протоном при атоме N) и отдельно наблюдаемые синглеты групп N-H и 2-OH при 12,37-13,88 и 9,81-10,33 м.д.



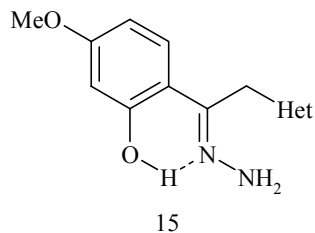
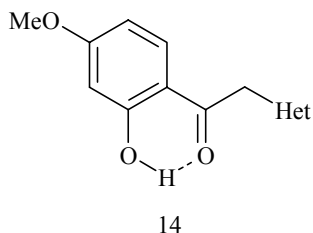
5 д,ж,и,л (R=H); 6 д,к (R=Me); 7 а (R=H, R¹=Et); 8 м (R=H, R¹=Pr); 9 е,и,к,л (R=H);
10 и,к (R=Me); 11 а,б,и,к (R=CF₃); 12 з (R=COOEt); 13 а (R=H, R¹=Et).

Тиазольные [2-6], имидазольные [7], изоксазольные [8], триазольные [9], пиридиновые [10], хинолиновые [11, 12] и бензтиазольные [13] аналоги 7-гидрокси-, 7-метоксиизофлавонов (А) с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в положениях 2 и 6 хромона и их 4-тиоксоаналоги (В) под влиянием гидразингидрата также легко рециклизуются в соответствующие производные 3-(2-гидроксифенил)пиразола 5-13, индивидуальность и строение которых доказано хроматографически, данными элементного анализа и методами ИК- и ПМР-спектроскопии. Здесь и далее приняты следующие буквенные обозначения для ядер гетероциклов:



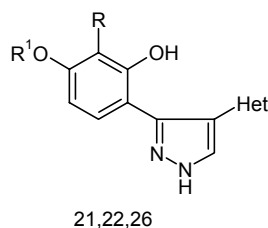
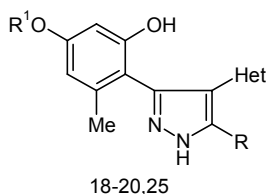
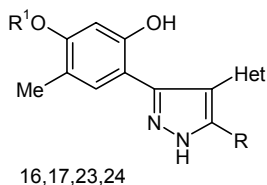
ИК-спектры соединений 2-13 содержат следующие полосы поглощения валентных колебаний: пиразольного кольца при 1520-1535 см⁻¹; связи C=N при 1620-1630 см⁻¹ и OH- и NH-групп в области 3245-3400 см⁻¹.

В спектрах ПМР (в ДМСО-D₆) пиразолов 5-13 появляются характерные для этих структур сигналы в области 9,4-13,7 м.д. В наиболее слабом поле (12,0-13,7 м.д.) обнаруживаются в виде сильно уширенных пиков протоны N-H пиразольного цикла. Узкие синглеты атомов водорода OH-групп попадают в несколько необычную для них область химических сдвигов (9,4-10,8 м.д.), в то время как аналогичные протоны групп 2-OH в молекулах кетонов 14 [14] и их гидразонов 15 [15] проявляются в области 12,0-13,5 м.д.



Столь значительный диамагнитный сдвиг (около 3 м.д.) сигнала атома Н группы 2-ОН у полученных пиразолов 5-13, вероятно, связан с изменением характера Н-связей, в которых может участвовать группа 2-ОН. В молекулах кетонов 14 и гидразонов 15 реализуется прочная внутримолекулярная Н-связь с участием атома Н группы 2-ОН и атомов кислорода карбонильной или азота гидразоновой групп, которая не разрушается даже таким сильным акцептором протонов, как ДМСО. В отличие от указанных кетонов и гидразонов внутримолекулярная водородная связь в пиразолах 5-13 с участием атомов N пиразольного цикла и Н фенольного гидроксила 2-ОН в ДМСО не образуется из-за малой основности пиразольного ядра (pK_a 2,47), а реализуется межмолекулярная Н-связь вышеупомянутого гидроксила с растворителем, для которой характерна область химических сдвигов от 9 до 11 м.д.

Правомочность отнесения слабополюного синглета в области 12,0-13,7 м.д. к протону N-Н пиразола косвенно подтверждается влиянием на положение данного синглета природы заместителей в пиразольной части молекул соединений 2-13, а также химическим сдвигом аналогичного протона в 3,5-диметилпиразоле при 12,11 м.д. (в ДМСО). Прямым подтверждением корректного отнесения слабополюного пика (12,0-13,7 м.д.) к протону при атоме N пиразольного цикла является отсутствие какого-либо сигнала в указанной области у специально полученных N-метилпиразолов 3 и 4. Фенольный гидроксил в их молекулах независимо от положения метильной группы проявляется в ДМСО в узком интервале 9,89-9,90 м.д.



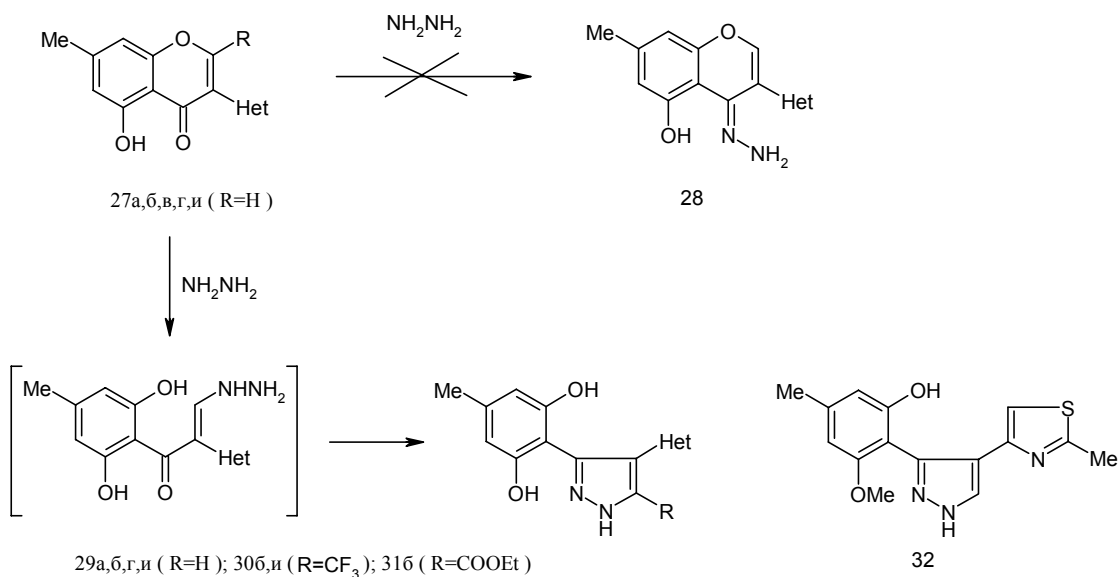
16и ($R=R^1=H$); 17и ($R=Me$, $R^1=H$); 18и ($R=R^1=H$); 19и,к ($R=Me$, $R^1=H$); 20а,б ($R=CF_3$, $R^1=H$); 21б ($R=Me$, $R^1=H$); 22б ($R=OH$, $R^1=H$); 23и ($R=H$, $R^1=Me$); 24 и ($R=R^1=Me$); 25б ($R=H$, $R^1=Me$); 26б ($R=OMe$, $R^1=Me$)

Природа продуктов, образующихся при реакции 3-гетарилхромонов с гидразином, определяется строением исходных хромонов. Так, изомерные 5-метил-, 6-метил- или 8-метил-7-гидрокси-3-гетарилхромоны и их 2-метил-, 2-трифторметил- и 7-метоксипроизводные различным образом реагируют с гидразином. Размыкание хромонового цикла у соединений без заместителя в положении 5 под влиянием гидразина происходит мгновенно, а хромоны, содержащие метильную группу в положении 5, превращаются в производные пиразола при непродолжительном кипячении (3-20 минут).

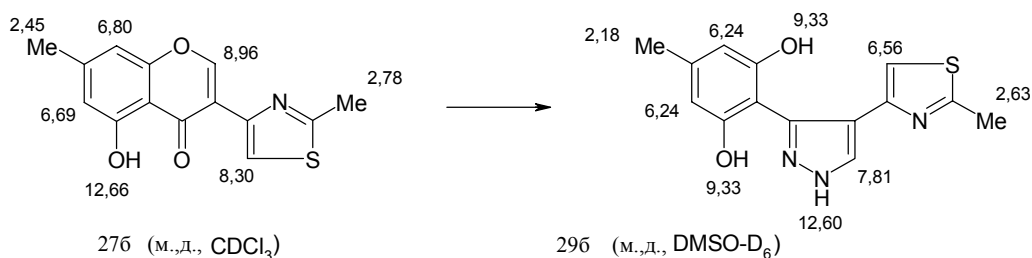
О пиразольной структуре производных 16-26 свидетельствуют раздельно наблюдаемые синглеты групп N-Н и 2-ОН, из которых 1-й лежит в слабом поле (12,3-13,0 м.д.) и исчезает при добавлении тяжелой воды, а 2-й проявляется в области 9,3-10,9 м.д. Пиразолы 18-20, 25 не дают цветной реакции со спиртовым раствором хлорного железа, поскольку здесь образование хелата невозможно из-за пространственных помех со стороны группы 6-Me фенольной части молекулы (торсионный угол между ядрами фенола и пиразола около 60°). Эти помехи обуславливают

диамагнитный сдвиг пика указанной группы на 0,9 м.д. по сравнению с исходными 3-гетарилхромонами, поскольку метил попадает в область экранирования ароматическими кольцевыми токами пиразольного цикла, а у исходных соединений на 5-метильную группу оказывает противоположное действие карбонильный атом кислорода.

Ранее [16] мы считали, что в отличие от соединений, не имеющих заместителей в положении 5 или 5-метилзамещенных, изомерные им 3-гетарил-5-гидрокси-7-метилхромоны 27 реагируют с гидразином с сохранением пиранового цикла, образуя при этом гидразоны 28. Однако, как показали дополнительные эксперименты и новые спектральные исследования, реакция гидразина с 5-гидроксихромонами 27 проходит с раскрытием пиранового цикла и последующей циклизацией промежуточного соединения в производные 3-(2-гидроксифенил)-4-гетарилпиразола 29.



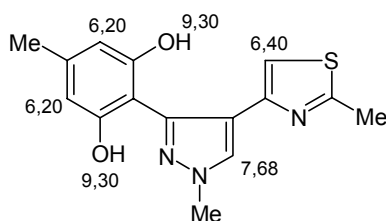
Продукты аналогичного строения (30-32) образуются из 5-метоксипроизводного и 3-гетарил-5-гидрокси-7-метилхромонов, содержащих в положении 2 электроноакцепторные заместители. Пиразолы 29-32 растворяются в разбавленных щелочах, с раствором хлорного железа образуют интенсивно окрашенные комплексы сине-зеленого цвета. Рассмотрим доказательства строения продуктов реакции гидразина с 3-гетарил-5-гидрокси-7-метилхромонами на примере соединения 29б.



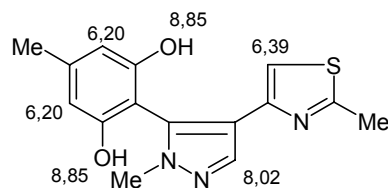
Стереохимические модели Стюарта-Бриглеба соединения 29б позволяют сделать вывод о его некопланарности: фенольное и тиазольное кольца расположены во взаимоперпендикулярных плоскостях относительно плоскости пиразольного цикла. Нарушение плоскостного строения

соединения 29б должно отразиться на его способности к образованию внутримолекулярных водородных связей и на химических сдвигах соответствующих протонов. Все сигналы в спектре ПМР этого соединения представлены синглетами, что свидетельствует о симметричном расположении заместителей в фенольной части молекулы относительно ядра пиразола. Действительно, в спектре ПМР наблюдаются 2 двухпротонных синглета при 9,33 и 6,24 м.д., отвечающих группам 2-ОН, 6-ОН и ароматическим протонам 3-Н и 5-Н фенольного кольца соответственно. Уширенный однопротонный пик (12,6 м.д.) относится к протону при атоме N пиразольного цикла. У исходного хромона 27б проявляется сильное несвязанное взаимодействие протона 5-Н тиазола с карбонильным атомом кислорода и протона 2-Н хромона с неподеленной парой электронов атома N тиазола. Поэтому доказательством пиразольной структуры соединения 29б являются также диамагнитные сдвиги (1,74 и 1,15 м.д.) протонов 5-Н тиазольного и пиразольного колец по сравнению с соответствующими протонами исходного хромона вследствие нарушения копланарности гетероциклических ядер. При гидразоновой структуре типа 28б сигнал двух эквивалентных протонов гидразоновой группы попал бы в более сильное поле (около 7 м.д.), протоны 6-Н и 8-Н проявились бы в виде двух отдельных дублетов, а остальные протоны имели бы химические сдвиги, близкие к таковым для аналогичных протонов исходного соединения.

Можно предположить, что замена в структуре 29б атома водорода при атоме N пиразольного цикла на метил приведет к исчезновению слабополюсного сигнала (12,6 м.д.), а в изомерной структуре 28б такая замена повлечет за собой уменьшение вдвое интенсивности синглета при 9,33 м.д. С целью проверки этого предположения мы ввели в реакцию с соответствующим 5-гидрокси-7-метилхромом 27б метилгидразин. В результате чего образовалось 2 изомерных пиразола 33 и 34, в спектрах ПМР которых исчез слабополюсный пик. Атомы Н групп 2-ОН и 6-ОН и ароматические протоны 3-Н, 5-Н фенольной части обоих соединений проявились в виде двухпротонных синглетов.



33



34

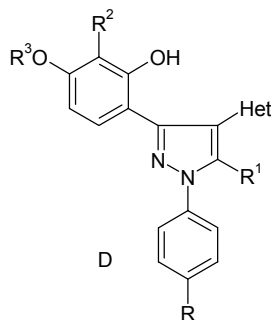
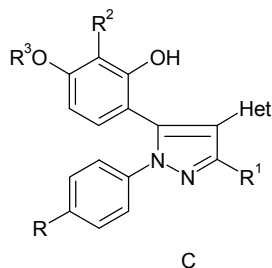
В спектрах ЯМР ^{13}C у пиразолов 29б и 33 углеродные атомы 2-С, 6-С и 3-С, 5-С имеют попарно идентичные химические сдвиги, что возможно лишь при пиразольной структуре этих соединений.

В спектрах остальных пиразолов 29а,в,г,и, 30б,и, 31б наблюдается аналогичная картина: протоны групп 2-ОН и 6-ОН обнаруживаются в виде двухпротонных синглетов при 9,2-9,6 м.д. (свидетельствует об отсутствии внутримолекулярного взаимодействия), ароматические протоны фенольной части 3-Н и 5-Н проявляются в виде двухпротонных синглетов в области 6,1-6,3 м.д. (свидетельствует о пиразольной структуре), протон при атоме N пиразольного цикла поглощает в самом слабом поле при 12,5-13,5 м.д. (свидетельствует о пиразольной структуре).

Следовательно, на основании приведенных фактов можно сделать однозначный вывод, что 3-гетарил-5-гидрокси-7-метилхромоны и их производные под влиянием гидразина легко рециклизуются в 3-(2-гидроксифенил)-4-гетарилпиразолы.

29б	33
Углероды фенольной части:	Углероды фенольной части:
1-С 102,55	1-С 101,94
2-С 156,66	2-С 156,55
3-С 107,21 (д, 158,14)	3-С 107,75 (д, 160,91)
4-С 139,61	4-С 134,1
С ₄ -Ме 18,52 (кв, 129,47)	С ₄ -Ме 18,45 (кв, 129,47)
5-С 107,21 (д, 158,14)	5-С 107,75 (д, 160,91)
6-С 156,66	6-С 156,55
Углероды тиазола:	Углероды тиазола:
2-С 163,36 (кв, 6,47)	2-С 163,86 (кв, 7,40)
4-С 148,35 (д, 6,47)	4-С 148,28 (д, 5,55)
5-С 108,94 (д, 188,65)	5-С 108,92 (д, 188,6)
С ₂ -Ме 21,17 (кв, 126,29)	С ₂ -Ме 21,17 (кв, 125,77)
Углероды пиразола:	Углероды пиразола:
3-С 137,71	1-Ме 36,20 (кв, 138,72)
4-С 115,57	3-С 140,64 (дд, 5-55)
5-С 132,94	4-С 116,00 (д, 7,40)
	5-С 136,74 (д, 185,0)

При действии на ряд 3-гетарилхромонов фенилгидразина, п-нитрофенилгидразина, перфторфенилгидразина мы также наблюдали образование производных пиразола 35-40. При этом возможно получение двух изомерных пиразолов, но хроматографический анализ показал наличие в реакционной смеси только одного изомера. Выбор строения продуктов реакции (С или D) был сделан на основании учета химических свойств этих соединений, данных спектров ПМР и стереохимических моделей.



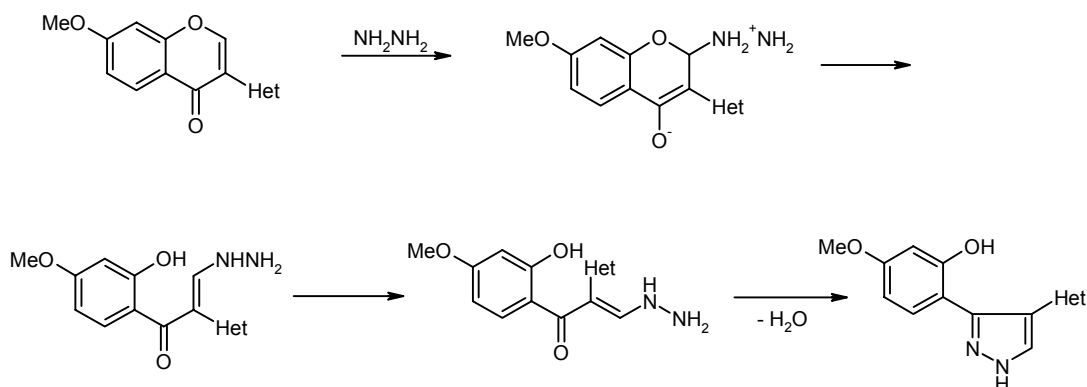
35-40

35 б (R=R²=H, R¹=CF₃, R³=Me); 36 б (R=R¹=R³=H, R²=OH); 37 и (R=R²=H, R¹=CF₃, R³=Me); 38 к (R=R¹=R²=R³=H); 39 к (R¹=R²=R³=H, -C₆H₄R=-C₆F₅); 40 и (R=NO₂, R¹=R²=H, R³=Me)

Так, соединения 35-40 растворяются в разбавленном растворе NaOH, не образуют окрашенного комплекса со спиртовым раствором хлорного железа, фенольный гидроксил в спектрах ПМР проявляется в виде узкого пика при 9,23-10,02 м.д., что указывает на отсутствие

внутримолекулярного взаимодействия между ОН-группой и атомом N пиразольного цикла. Пятипротонный синглет при 7,33-7,40 м.д. соответствует протонам фенильной группы. Отсутствие расщепления у сигнала фенильной группы указывает на то, что бензольное кольцо выведено из плоскости пиразольного цикла. Об этом же свидетельствуют и модели Стюарта-Бриглеба. Все эти данные позволяют сделать выбор в пользу строения С для исследуемых пиразолов 35-40.

Механизм рециклизации 3-гетарилхромонов под воздействием производных гидразина можно представить как результат нуклеофильной атаки молекулы гидразина по С-2 атому пиранового цикла, приводящей к размыканию кольца γ-пирана и последующей циклизации промежуточных энгидразинокетонов в производные пиразола.



Таким образом, многочисленные реакции 3-гетарилхромонов с производными гидразина показали, что раскрытие пиранового цикла протекает очень легко и с высокими выходами. Это позволяет использовать указанную реакцию в препаративных целях для получения 4-гетарилпиразолов с алкильными и арильными заместителями в положениях 3 и 5.

В результате изучения биологической активности выявлено, что производные фенилгетарилпиразола обладают значительной гипогликемической, противовоспалительной и антивирусной активностью.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций и оценку чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Как елюент использовали смесь бензола и этанола (9:1) или хлороформа и метанола (9:1). Спектры ПМР измерены на приборе WP-100 "Bruker" с рабочей частотой 100,13 МГц в ДМСО-d₆ относительно ТМС (внутренний стандарт). ИК-спектры регистрировались на приборе SP3-300 "Pyе Unikan" в таблетках KBr.

3-(5-Гидроксифенил)-4-гетарилпиразолы 5-32. К горячему раствору 2 ммоль соответствующего хромона или 4-тиоксохромона в минимальном количестве спирта прибавляли 12 мл (24 ммоль) 2 н. спиртового раствора гидразингидрата и через 5-20 мин разбавляли реакционную смесь 150-200 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовали из водного спирта. Выходы близки к количественным.

1-Фенил-4-гетарил-5-(2-гидроксифенил)пиразолы 35-40. Смесь 2 ммоль 3-гетарилхромона и 3 ммоль фенилгидразина в минимальном количестве спирта кипятили 2-8 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды, отфильтровывали выделившийся продукт, перекристаллизовывали из спирта или водного спирта.

1-Метил-3-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-4-(2-метил-4-тиазолил)пиразол (3) и 1-метил-4-(2-метил-4-тиазолил)-5-(2-гидрокси-4-метоксифенил)пиразол (4). К теплomu раствору 2,73 г (10 ммоль) хромона 1 в 180 мл спирта прибавляли 2 мл (40 ммоль) метилгидразина. Через 5 мин реакционную смесь упаривали до 50 мл, выпавший осадок отфильтровывали и промывали

спиртом. Выход 1,51 г (50%) смеси изомеров. После кристаллизации из спирта получают 1 г (33%) пиразола 3, $T_{пл}$ 145-146°C. Маточный раствор после выделения соединения 3 упаривали, остаток хроматографировали на пластинках с силикагелем (толщина слоя 1 мм) в смеси бензола и этанола (9:1). После десорбции спиртом получили 0,21 г (7%) пиразола 4, $T_{пл}$ 159-160°C.

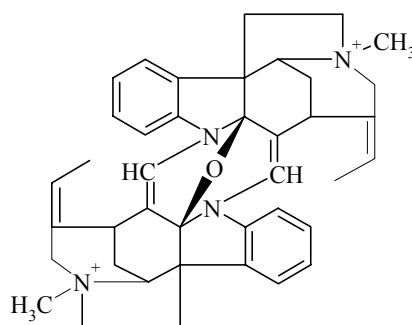
1. В.П. Хиля, И.П. Купчевская, А.Л. Казаков, Т.М. Ткачук, Г.М. Голубушина, *ХГС*, 1982, № 3, с. 321-327.
2. В.П. Хиля, В. Сабо, Л.Г. Гришко, Д.В. Вихман, Ф.С. Бабичев, *ЖОрХ*, 9, № 12, с. 2561-2567 (1973).
3. В.П. Хиля, В. Сабо, Л.Г. Гришко, Д.В. Вихман, Ф.С. Бабичев, В.А. Дымович, *ХГС*, 1975, № 8, с. 1030-1035.
4. В.П. Хиля, Т.М.Ткачук, И.П. Купчевская, Г.М. Голубушина, *Докл. АН УССР, сер. Б*, 1980, № 5, с. 61-66.
5. В.П. Хиля, А.Л. Казаков, Г.М. Голубушина, В.Н. Мельник, Т.М. Ткачук, *Хим.-фарм. журн.*, 15, № 11, с. 40-45 (1981).
6. В.П. Хиля, М.Ю. Корнилов, Н.В. Горбуленко, Г.М. Голубушина, Е.Н. Ковтун, Н.В. Колотуша, Г.В. Панасенко, *ХГС*, 1985, № 11, с. 1542-1550.
7. Н.В. Горбуленко, Г.М. Голубушина, И.П. Купчевская, В.П. Хиля, *Докл. АН УССР, сер. Б*, 1978, № 7, с. 623-628.
8. Н.В. Горбуленко, С.А. Кирпа, В.П. Хиля, *ХГС*, 1993, № 1, с. 29-39.
9. В.П. Хиля, И.Г. Белашова, Г.М. Голубушина, *Докл. АН УССР, сер. Б*, 1978, № 3, с. 257-261.
10. В.П. Хиля, И.П. Купчевская, А.И. Салихова, Л.Г. Гришко, Ф.С. Бабичев, Л.Г. Кириллова, *ХГС*, 1977, № 9, с. 1180-1185.
11. И.П. Купчевская, В.П. Хиля, *Докл. АН УССР, сер. Б*, 1978, № 3, с. 236-240.
12. И.П. Купчевская, В.П. Хиля, *Докл. АН УССР, сер. Б*, 1979, № 2, с. 119-124.
13. Н.В. Горбуленко, Н.Н. Шимко, В.П. Хиля, *Докл. АН УССР, сер. Б*, 1991, № 5, с. 117-123.
14. М.Ю. Корнилов, В.П. Хиля, Л.Г. Гришко, *ЖОрХ*, 9, № 12, с. 2568-2572 (1973).
15. В.П. Хиля, И.П. Купчевская, Л.Ф. Овсеюк, *Укр. хим. журн.*, 54, № 1, с. 85-89 (1988).
16. В.П. Хиля, М.Ю. Корнилов, И.П. Купчевская, В.Ф. Вакуленко, *Укр. хим. журн.*, 44, № 3, с. 265-274 (1978).

Синтез, свойства и биологическая активность бензо[b]фуоро-, бензо[b]-тиофен-, диоксодигидро-1H-бензо[b]фуоро-, диоксодигидро-1H-бензо[b]тиофениндролов и их производных

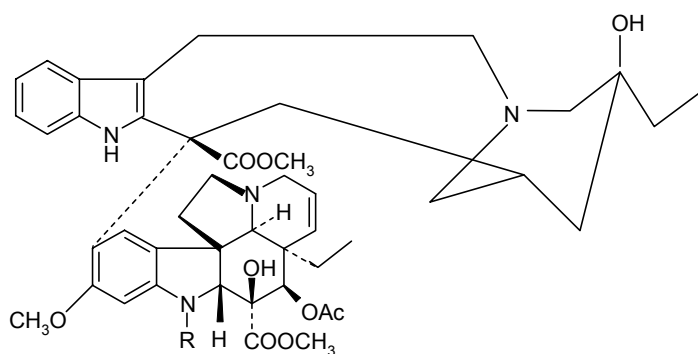
Хоштария Т.Е.

Грузинский технический университет
380075, Тбилиси, ул. Костава, 77

Первые сведения о индолсодержащих тетрациклических системах появились еще в начале XX века, когда было установлено, что в основе многих высокоактивных алкалоидов лежит именно индолсодержащая тетрациклическая конденсированная система с разной степенью насыщенности.



Установление структуры алкалоидов тыквенного кураре - С-курарина-1, и в особенности характеризующихся высокой противоопухолевой активностью - винбластин (а) и винкристин (б), стимулировало поиск методов синтеза конденсированной системы, получившей по правилам IUPAC общее название пирролокарбазолы [1-4].



а, б

а. R = CH₃; б. R = CHO

По мере накопления знаний были впервые синтезированы и другие конденсированные производные индола типа пирролохинолинов, а позднее и пирролоакридинов [5-10].

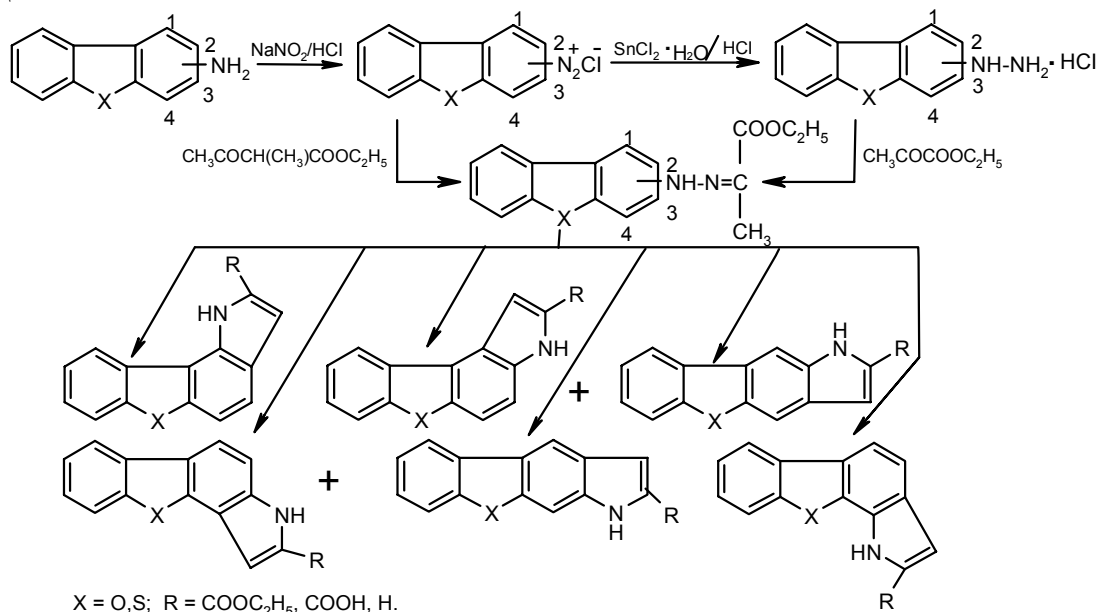
Химия индола, возникнув еще при изучении химии красителей, несмотря на огромное число работ в этой области, по-прежнему привлекает пристальное внимание химиков и фармакологов [11-14]. Интерес этот обусловлен поразительным многообразием физиологической активности, проявляемой довольно простыми по структуре производными индола [15-40].

Наличие в структуре указанных гетероциклов индольного фрагмента с его способностью взаимодействовать с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями ДНК делает перспективным

поиск новых противоопухолевых препаратов, в первую очередь среди конденсированных тетрациклических систем, интенсивно изучаемых в настоящее время школой профессора Н.Н. Суворова в Тбилиси.

Создание принципиально новых типов соединений, содержащих несколько гетероциклических остатков, среди которых обнаружена довольно большая группа веществ с высокой биологической активностью [26-40], было и остается одним из наиболее актуальных направлений синтетической органической химии.

В работах, опубликованных нами ранее, были предложены методы синтеза тетрациклических пирролсодержащих гетероциклических систем бензо[б]фуоро- и бензо[б]тиофениндолов, которые были основаны главным образом на классической реакции Э. Фишера и ее модификации – реакции Джемпа-Клингемана:



Сообщалось также, что незамещенные изомерные бензо[б]фуоро- и бензо[б]тиофениндолы вполне приемлемы для синтеза целого ряда физиологически активных веществ [41-44].

Среди производных указанных гетероциклических систем обнаружены вещества с высокой антибактериальной (в том числе и высокой туберкулостатической), фунгицидной, ростстимулирующей, противоопухолевой, спазмолитической, нейротропной и другими видами активности [45].

Необходимо отметить, что 2- и 3-добензотиофенилгидразоны этилового эфира пировиноградной кислоты, полученные из соответствующих аминопроизводных, при циклизации в условиях реакции Э. Фишера образуют смесь циклических эфиров линейного и ангулярного строений одновременно.

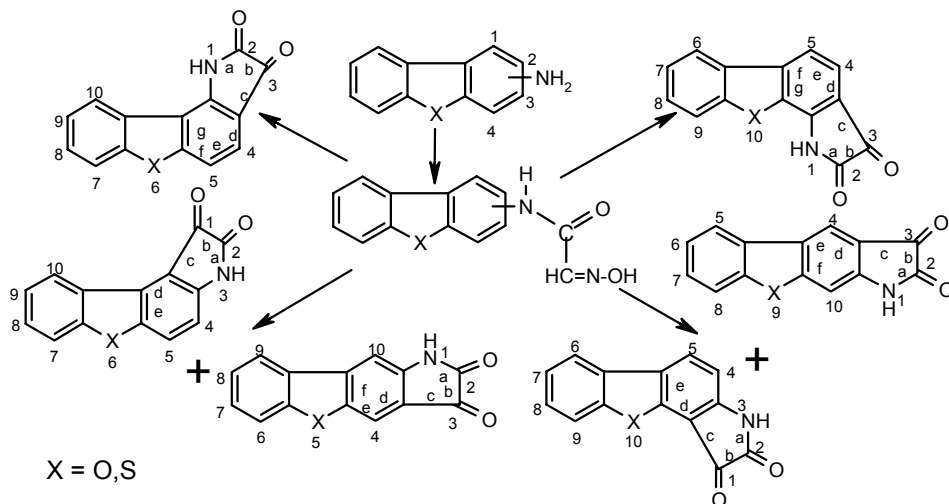
Хотя эти изомеры и были выделены из реакционной смеси и охарактеризованы, но их получение в индивидуальном виде связано с определенными трудностями, что значительно сказывается на выходе целевых продуктов.

Исключение составляют 1- и 4-добензотиофенилгидразоны этилового эфира пировиноградной кислоты, полученные из соответствующих аминопроизводных дибензофурана и дибензотиофена, которые, как и следовало ожидать, однозначно образуют тетрациклические системы лишь ангулярного строения [41-44].

Избежать одновременного присутствия в реакционной смеси тетрациклических систем линейного и ангулярного строения возможно при наличии заместителя в орто-положении к аминогруппе в исходной трициклической системе. Такое расположение заместителей позволяет получать гетероциклы в виде одного изомера (что значительно облегчает их выделение в индивидуальном виде), причем аннелирование пиррольного кольца зависит от расположения заместителя.

Наиболее подходящим заместителем для получения незамещенных бензо[*b*]фуоро- и бензо[*b*]тиофениндолов оказалась группа COOH.

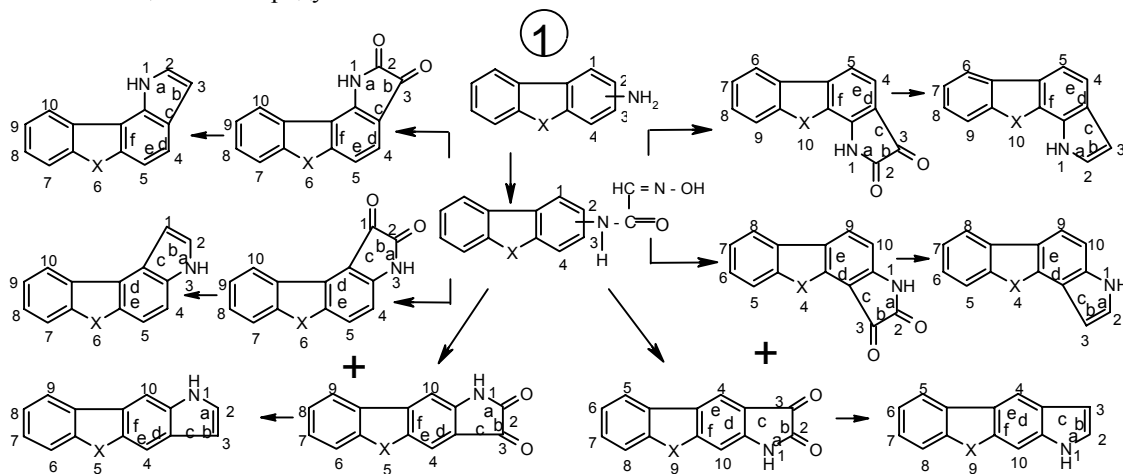
Нами показано, что синтез подобных ароматических аминокислот легко осуществим обработкой соответствующих диоксидигидро-1Н-бензо[*b*]фуоро- и диоксидигидро-1Н-бензо[*b*]тиофениндолов водным раствором щелочи с последующим окислением 30%-ным раствором H₂O₂.

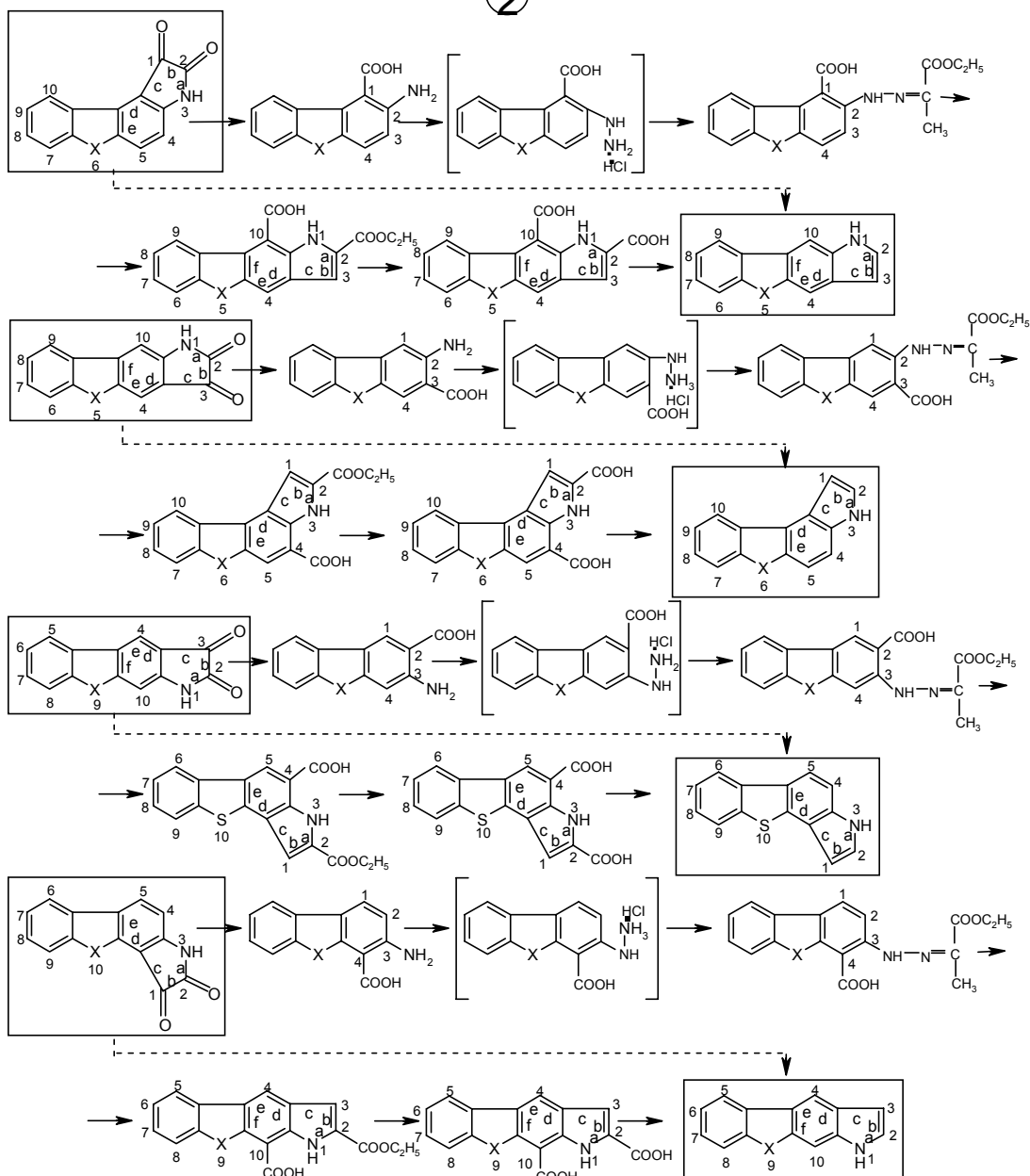


С этой целью нами впервые осуществлен синтез родоначальников новых гетероциклических систем - изомерных диоксидигидро-1Н-бензо[*b*]фуоро- и диоксидигидро-1Н-бензо[*b*]тиофениндолов - взаимодействием 1-, 2-, 3- и 4-аминодибензотиофенов с хлоральгидратом и солянокислым гидроксиламином в кислой среде по реакции Зандмейера [46].

Используя в качестве исходных продуктов указанные гетероциклические системы, нам удалось разработать 2 совершенно новых метода синтеза индолсодержащих конденсированных систем:

1. Синтез незамещенных бензо[*b*]фуоро- и бензо[*b*]тиофениндолов из соответствующих диоксидигидро-1Н-бензо[*b*]фуоро- и диоксидигидро-1Н-бензо[*b*]тиофениндолов путем восстановления последних дибораном в ТГФ;
2. Взаимопревращение гетероциклических систем линейного и ангулярного строений. Для наглядности ниже приводится полная схема превращений начиная от исходного амина и кончая целевыми продуктами:





где X = O; S.

По аналогичной схеме осуществляются взаимопревращения изомерных диоксидигидро-1H-бензо[b]фуоро- и диоксидигидро-1H-бензо[b]тиофениндолов.

Предлагаемые методы синтеза представляются нам интересными с нескольких точек зрения:

- во-первых, в отличие от классической реакции Э. Фишера они позволяют значительно сокращать стадии синтеза незамещенных тетрациклических систем бензо[b]фуоро- и бензо[b]тиофениндолов;
- во-вторых, открытая нами способность к взаимопревращениям позволяет не только переходить от гетероциклов ангулярного строения к гетероциклам линейного строения и наоборот (будь то бензо[b]фуоро- или бензо[b]тиофениндолы или их диоксопроизводные), но и дает возможность повысить выход гетероциклических систем линейного строения (по сравнению с реакцией Э. Фишера).

Необходимо отметить, что получаемые по реакции Зандмейера диоксодигидропроизводные бензо[b]фуоро- и бензо[b]тиофениндолов (из 2-го и 3-го положений исходной трициклической системы) также дают смесь гетероциклов линейного и ангулярного строений. Однако с учетом их существенно различной растворимости в кислотах деление последних не связано с какими-либо затруднениями.

Разделение изомеров осуществляется последовательной обработкой щелочного раствора смеси соединений уксусной кислотой до pH 3, а после удаления выпавших кристаллов обработкой фильтрата конц. HCl до pH 1. В 1-м случае выпадает соединение ангулярного строения (~70%), во 2-м – линейного строения (~30%).

Экспериментально установлено, что полученные таким путем диоксодигидро-1Н-бензо[b]фуоро- и диоксодигидро-1Н-бензо[b]тиофениндолы довольно легко могут быть превращены в соответствующие незамещенные бензо[b]фуоро- и бензо[b]тиофениндолы, причем выход последних зависит как от природы восстановителя, так и от условий проведения реакции.

При восстановлении “изатинов” LiAlH_4 в абс. Ру или NaBH_4 в пропан-2-оле образуется смесь из соответствующих гидрокси-производных (выход ~30-40%), незначительного количества незамещенных бензо[b]фуоро- и бензо[b]тиофениндолов, а также непрореагировавших исходных продуктов.

Использование же в качестве восстановителя B_2H_6 в ТГФ приводит к получению соответствующих незамещенных бензо[b]фуоро- и бензо[b]тиофениндолов с приемлемыми выходами.

Важно отметить, что гидроксипроизводные, полученные восстановлением диоксодигидро-1Н-бензо[b]фуоро- и диоксодигидро-1Н-бензо[b]тиофениндолов с помощью LiAlH_4 или NaBH_4 также представляют значительный интерес с фармакологической точки зрения.

Что же касается перспективности, в том числе и с медицинской точки зрения, самих родоначальников новых гетероциклических систем - изомерных диоксодигидро-1Н-бензо[b]фуоро- и диоксодигидро-1Н-бензо[b]тиофениндолов, то достаточно упомянуть метисазон (марборан) – β -тиосемикарбазон-1-метилизатина, высокая фармакологическая активность которого общеизвестна [47-52].

Второй предлагаемый нами путь, в отличие от описанного ранее метода [41-44], дает возможность получать незамещенные тетрациклические системы не только в виде одного изомера (линейного или ангулярного строения), но и проводить их взаимопревращение: из тетрациклических систем линейного строения можно получать изомеры с ангулярным сочленением пиррольного кольца относительно исходной трициклической системы и, наоборот, используя в качестве исходного продукта изомер ангулярного строения, можно получить соответствующий ему изомер линейного строения (схема 2).

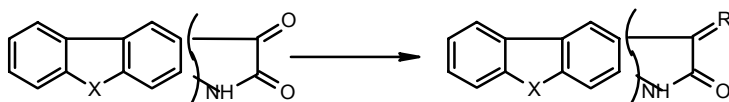
Необходимо также отметить, что карбоксипроизводные диоксодигидробензо[b]фуоро- и диоксодигидробензо[b]тиофениндолов, получаемые в качестве промежуточных продуктов, представляют самостоятельный интерес с фармакологической точки зрения.

Индолсодержащие гетероциклические системы – незамещенные бензо[b]фуоро- и бензо[b]тиофениндолы, как и изомерные диоксодигидро-1Н-бензо[b]фуоро- и диоксодигидро-1Н-бензо[b]тиофениндолы были использованы нами в качестве исходных продуктов для синтеза целого ряда биологически активных веществ.

Синтез был осуществлен по нижеприводимым схемам. Среди синтезированных веществ обнаружены вещества с высокой биологической активностью.



$\text{R} = \text{CHO}, \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{COOCH}_3, \text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2, \text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}_2$ И Т.Д.



$\text{R} = \text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2, =\text{N}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}_2, =\text{N}-\text{NH}_2, =\text{N}-\text{OH}, =\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5, =\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5, =\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ И Т.Д.

Индивидуальность и структура всех синтезированных соединений (как целевых, так и промежуточных) доказана стандартными методами исследования (ПМР, ИК- и УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ).

1. В.П. Орехов // *Химия алкалоидов*. М.: Изд-во АН СССР. 1955. С. 860.
2. R.H.F Manske ed. // *The alkaloids. Chemistry and Physiology*: In 18 vols. -N.-Y.: Akad. Press.1979. **Vol. 17**. P. 344.
3. Nagivary, W. Arnold, W. Philipsborn, et al. // *Tetrahedron*. **Vol. 14**. № 1/2. P.138 (1961).
4. I.F. Treimer, M.N. Zenk // *Phytochemistry*. **Vol. 17**. № 2. P.227 (1978).
5. R. Robinson, G.M. Robinson, G. Berger // *J.Chem.Soc.* № 2. P.2947 (1929).
6. H.L. Holms, R. Robinson // *J. Chem. Soc.* № 4. P. 603 (1939)
7. O. Achmatovicz, W.H Perkin., Robinson R. // *J. Chem. Soc.* № 1. P. 775 (1932).
8. L.M. Brigss, N.T. Openshaw, R.R obinson // *J. Chem. Soc.* № 10. P. 903 (1941).
9. K. Takagi, N. Kabayaschi, T. Veda // *Bull. Soc. chim. Franse.* № 10. P.2 807 (1973).
10. В.И. Шведов, Л.Б. Алтухова, А.Н. Гринев, Н.И. Ермаков, Ю.Н. Шейнкер // В кн.: *Химия и фармакология индольных соединений. Тез. докл. IV Всесоюз. коллоквиума*. Кишинев: Штиинца. 1975. С. 57.
11. I.K. Sugden, T.O.Yoloye // *Pharmaceutika Akta Helvetiae*. **Vol. 53**. № 3/4. P. 65 (1978).
12. Н.Н. Суворов // В кн.: *Физиологически активные соединения*. Москва. Тр. МХТИ им. Д.И. Менделеева. Вып. 94.1977. С.99
13. Н.Н. Суворов // *Журн. физ.-хим. о-ва им. Д.И. Менделеева*. 1976. т. 21. С. 144.
14. И.И. Грандберг // *Изв. Тимиряз. сел.-хоз. акад.* 1969. № 5. С. 208.
15. Б.В. Науменко, Н.К. Попова // В кн.: *Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы*. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние. 1975. С. 10.
16. Е.Н. Громова // М.: Медицина. 1966. С. 184.
17. Н.Н. Мельников // *Химия пестицидов*. М.: Химия. 1968. С. 498.
18. Н.А. Максимов // *Успехи соврем. биологии*. т. 22. С. 161 (1946).
19. F. Kogl, H. Ertleben, A.J. Naagen-Smit // *Ztschr. phisiol. Chem.* Bd.225. № 6. P. 215 (1934).
20. М.Д. Машковский // *Лекарственные средства*. М.: Медицина. 1984. т. 2. С. 190.
21. Б.В. Науменко, Н.К. Попова // В кн.: *Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы*. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние. 1975. С.145.
22. М.Д. Машковский // *Лекарственные средства*. М.: Медицина. 1984. т. 1. С. 112.
23. Н.Н. Суворов // *Журн. Физ.-хим. о-ва им. Д.И. Менделеева*. 1964. т. 2. С. 395.
24. E.G. Korneld, E.I. Fornefeld, G.B. Kline et al. // *J. Am. Chem. Soc.* **Vol. 78**. № 13. P. 3087 (1956).
25. М.Д. Машковский // *Лекарственные средства*. М.: Медицина. 1984. т. 1. С. 199.
26. Пат.6508533 Голландия. // С.А. **Vol. 65**. 691 (1966).
27. Пат.498 Япония. // Кл. 16Е 431. РЖХим. 1970. 22Н430П.
28. Пат.3468894 США. // Кл.260-294.8, С 07, А 61 к. РЖХим. 1970. 21Н349П.
29. M. Julia, J. Badot, O. Siffert // *Soc. chim. Franse.* № 8. P. 1939 (1964).
30. С А.Р.гау, Н. Егаус // *J. Org. Chem.* (1961). **Vol. 26**. P. 3368.
31. Пат.2708 Япония. // Кл. 16Е 431. РЖХим. 1969. 10Н368П.
32. Пат.498 Япония. // Кл. 16Е 431. РЖХим. 1970. 9Н378П.
33. Пат.498 Япония. // Кл. 16Е 431.1. РЖХим. 1970. 17Н430П.
34. Пат.3391159 США. // Кл.260-294.8, С 07, А 61 к. РЖХим. 1969. 18Н371П.
35. Пат.1180811 Англия. // *J. Appl. Chem.* 1970. №. 6. i 499.
36. Пат.1126245 Англия. // American Home Products Corp. Cl с 07 d. // С.А. 1969. **Vol.70**. 115007v.
37. Пат.3462440 США. // РЖХим. 1970. 20Н352П.
38. J.L. Archibald, T. Baum, Childress S.J. // *J. Med. Chem.* **Vol. 13**. P.138 (1970).
39. Пат.3201414 США. // Кл. 260-319. РЖХим. 1967. 13Н435П.
40. Пат. 6723М Франция. // Кл. А 61 к, С 07 d. РЖХим. 1969. 22Н379П.
41. Л.А. Кинцурашвили, Т.Е. Хоштария, Л.Н. Курковская, Н.Н. Суворов. *Химия гетероцикл. соед.*, № 2, с. 203-208 (1980).
42. Т.Е. Хоштария, Л.Н. Курковская, Л.А. Кинцурашвили, Н.Н. Суворов. // *Химия гетероцикл. соед.*, № 2, с. 211-215 (1981).

43. Т.Е. Хоштария, М.Л. Кахабришвили, Л.Н. Курковская, Н.Н. Суворов // *Химия гетероцикл. соед.*, № 10. С. 1366 (1984).
44. Т.Е. Хоштария, М.Л. Кахабришвили, М.И. Сихарулидзе, Л.Н. Курковская, Н.Н. Суворов // *Химия гетероцикл. соед.*, № 5. С. 631 (1985).
45. Т.Е. Хоштария // Дис. д-ра хим. наук. Москва, 1985.
46. Т.Е. Хоштария, Т.О. Джаши, Л.Н. Курковская // *Химия гетероцикл. соед.*, №10. С. 1419-1423 (1999).
47. D.J. Bauer, *J.Brit. Exp.Parth.*, 44, 233 (1963). *Chem. Abstr.*, 59, 15814 (1963).
48. И.С. Иоффе, А.Б. Томчин, Г.А. Широкий, Е.А. Русаков. *Краткие тезисы к совещанию "Противовирусные препараты"*. Л.: 1971, вып. 3.
49. F. Smejkal, Z. Budesinsky, J. Sluka, M. Kuchar. *Advan. Antimicrob. Antineoplastic Chemother., Proc., Int.Congr.Chemother.*, 7th, 1971 (Pub. 1972), 1 (pt. 2), 879; C.A., 79, 62125 (1973).
50. T.A. Mc Neill. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 4, 105 (1973). C.A., 80, 33757 (1974).
51. Y.S. Chough, K.I. Kang, Yakhak Hoeji, 17, 141 (1973); C.A., 81, 151896 (1974).
52. Пат. 6507422 (Нидерланды) 1965. C.A., 65, 2227 (1966). W. Levinson, B. Woodson, J. Jackson. *Natur, New. Biol.*, 232, 116 (1971). C.A., 75, 115630 (1971).

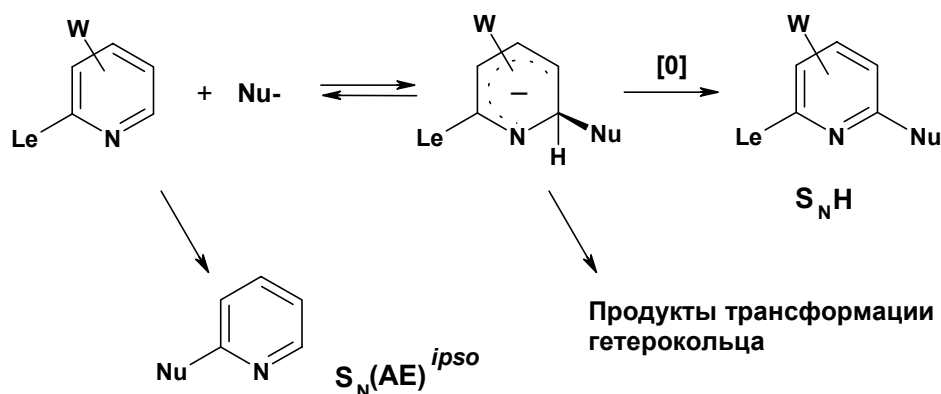
Орто-, мета- и пара-циклизации в структурных модификациях π -дефицитных азаароматических соединений

Чарушин В.Н., Чупахин О.Н.

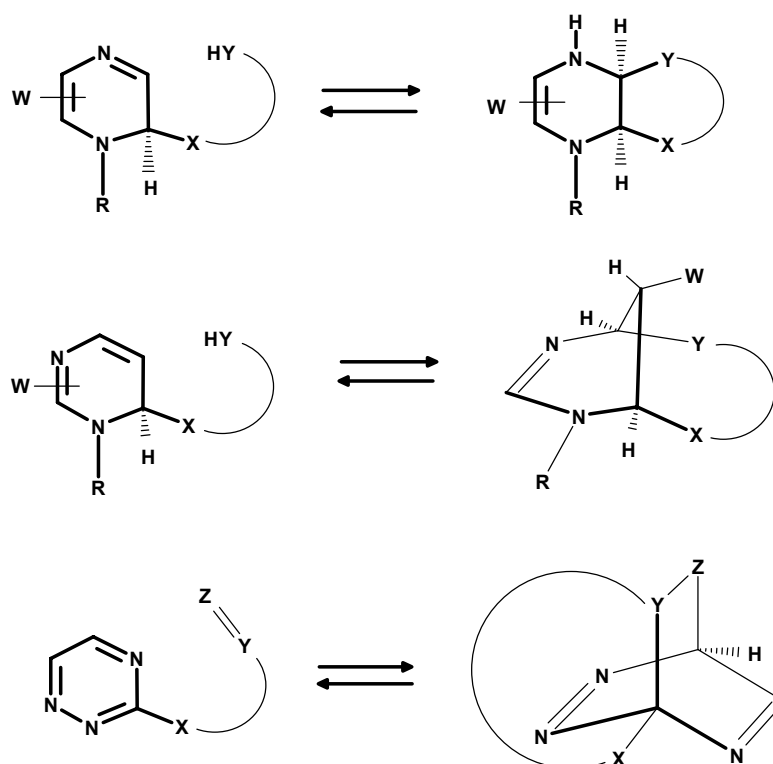
Институт органического синтеза УрО РАН
620219, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20

Пиридины, пиримидины, пиазины и другие шестичленные азаароматические соединения (азины) составляют важную группу гетероциклов, нашедших широкое применение в фармации, сельском хозяйстве и других областях [1-4]. Вследствие электронодефицитной природы азинов их структурная модификация часто основана на реакциях нуклеофильного замещения. В самом деле, многие трансформации азинов протекают под действием простых одноцентровых нуклеофилов, таких как аммиак, амины, вода, спирты, тиолы, цианиды, карбанионы и др. [5-15].

Схема 1

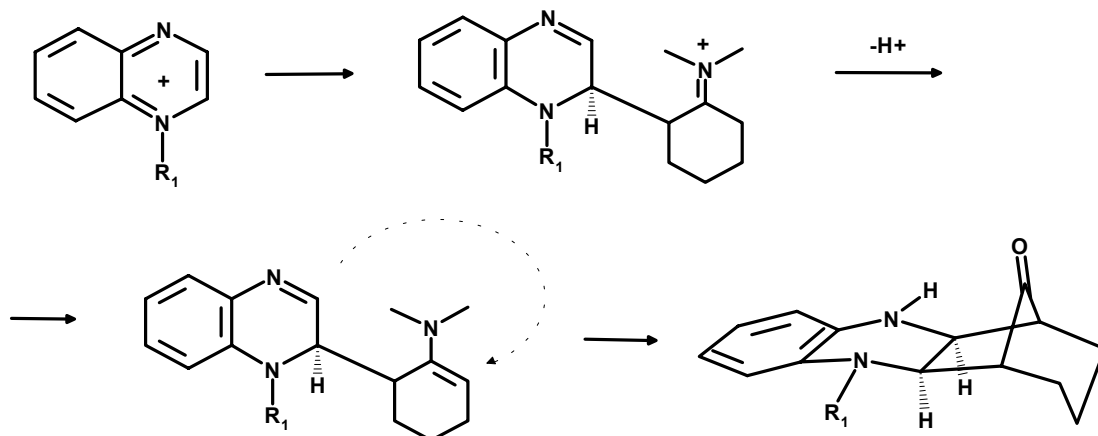


Известно, что π -дефицитные азаароматические соединения чувствительны к нуклеофильной атаке, и многие реакции азинов с нуклеофилами инициируются образованием σ -аддуктов (схема 1) [1-15]. Вполне понятно, что σ -аддукты склонны восстановить утраченную при их образовании ароматичность посредством отщепления атома водорода (так называемые реакции S_NH) [9-11] или легко уходящих групп $\text{S}_\text{N(AE)}^{\text{ipso}}$ [1,6-8] или путем трансформаций гетерокольца [15-20]. Образование диаддуктов представляется термодинамически неблагоприятным процессом, поскольку при этом гетероциклическая система оказывается еще дальше от исходного ароматического состояния. В самом деле, вступая в реакции с простыми нуклеофилами, подавляющее большинство азаароматических соединений дают моноаддукты [1,5-9]. Исключение составляют 1,4-диазины (пиазины, пиридо[2,3-*b*]пиазины, птерицины, 1,2,4-триазины и др.) и особенно 1,4-диазиниевые катионы [12,13,21-24]. Ситуация меняется при использовании бифункциональных реагентов, поскольку вторичное присоединение становится теперь внутримолекулярной реакцией, ведущей к образованию циклических аддуктов. В зависимости от структуры исходных веществ формально могут быть получены три типа аддуктов с орто-, мета-, или пара-положениями ароматического кольца, вовлеченными в образование двух новых связей с бифункциональными реагентами (схема 2) [21,24]. Ясно, что различные типы циклизаций имеют разные электронные и структурные требования: 1,2- и 1,4-диазины могут подвергаться орто-циклизациям, 1,3-диазины являются подходящими субстратами для мета-связывания, в то время как 1,2,4-триазины могут проявлять склонность к образованию 1,4- циклоаддуктов (схема 2) [24].



Шкала устойчивости циклических аддуктов колеблется в широких пределах: от сравнительно стабильных *орто*-аннелированных соединений, которые можно хранить годами при обычных условиях, до менее устойчивых *мета*-связанных мостиковых соединений и крайне нестабильных *пара*-циклических аддуктов. Образование бициклических аддуктов может провоцировать дальнейшие химические трансформации, иногда довольно неожиданные и непредсказуемые. Однако мы полагаем, что изучение этих многообещающих реакций позволит развить новые синтетические методологии для структурной модификации азинов.

Синтез конденсированных азинов через орто-циклизации азинов с бифункциональными нуклеофильными реагентами. Идея использовать двойное присоединение бифункциональных реагентов к *орто*-расположенным атомам углерода азинового кольца для синтеза конденсированных гетероциклов оказалась весьма конструктивной. В ряду азиниевых катионов эта возможность впервые была продемонстрирована реакцией солей N-алкилхиноксалиния с енаминами [25]. В этой циклизации енамины действуют как *бис*-карбанионные реагенты: второй нуклеофильный центр развивается в ходе реакции за счет депротонирования промежуточных иминиевых солей (схема 3).



Реакция была распространена на β -дикетоны и β -кетоефиры (схема 4) [26-28], мочевины и тиомочевины [29], тиамиды [30-32], дитиокарбаматы [33] и другие 1,3-бифункциональные нуклеофилы [34,35]. Широкий круг тетрагидрохиноксалинов, аннелированных пятичленными гетероциклами, был получен с помощью этой методологии из легко доступных хиноксалиниевых солей (схема 5) [28-35].

Схема 4

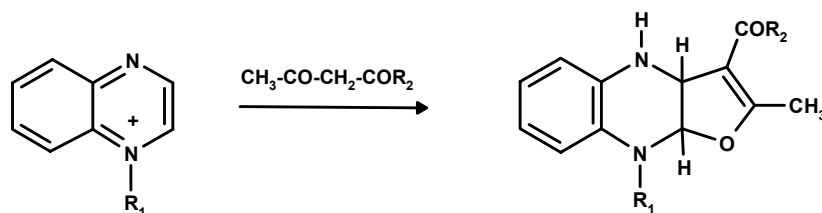
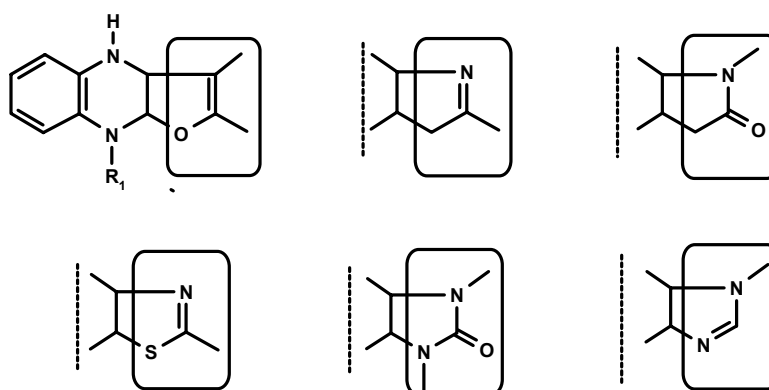
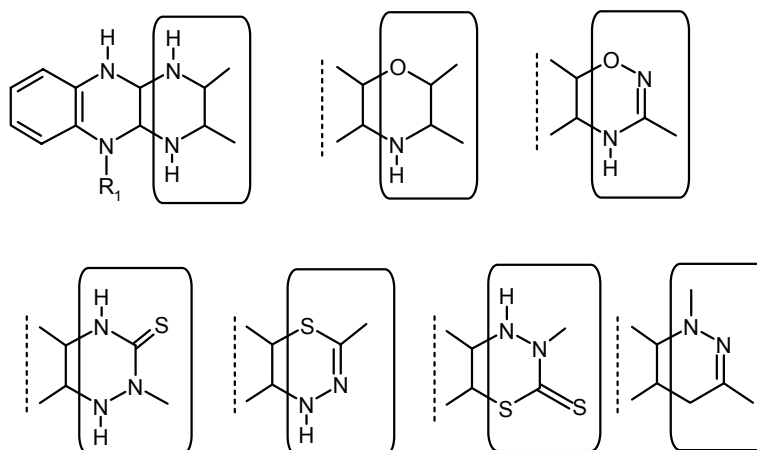


Схема 5

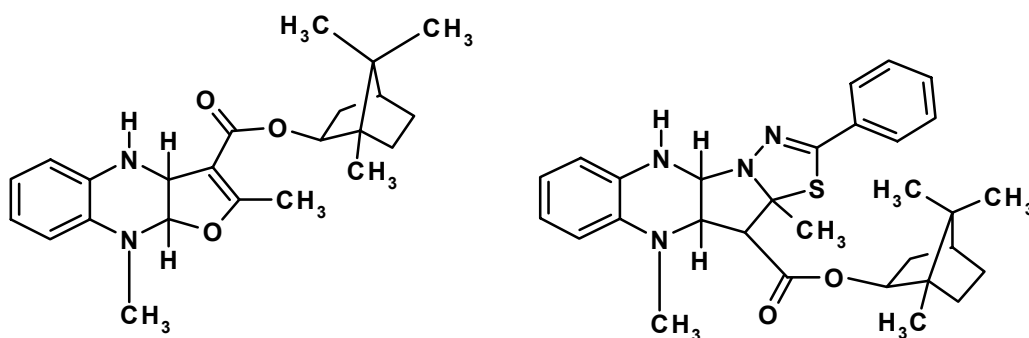


Аналогичным путем, используя циклизации солей хиноксалиния с 1,4-бифункциональными реагентами, получен ряд тетрагидрохиноксалинов, конденсированных с шестичленными гетероциклами (схема 6) [21,24,36-44].



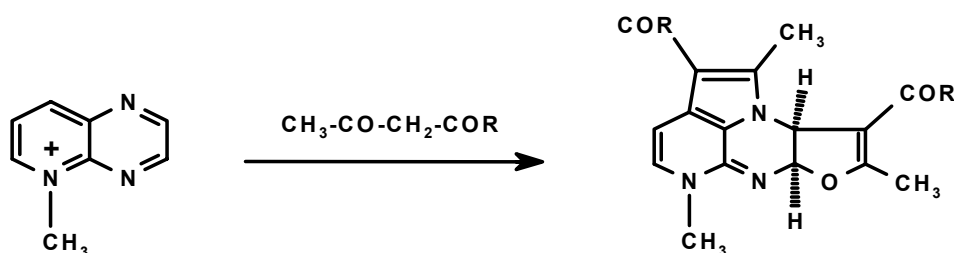
Многие вещества, полученные с использованием этой синтетической методологии, оказались интересными с точки зрения изучения их биологических свойств. К примеру, соединения, приведенные на схеме 7, обладают противовирусным действием [45,46].

Схема 7



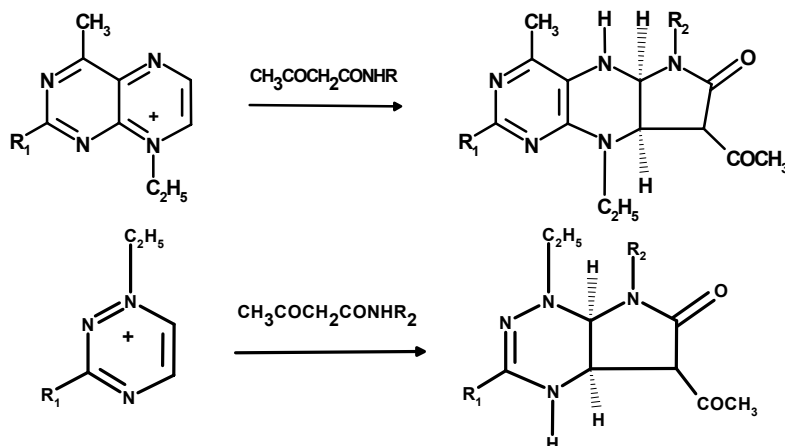
Для оценки границ применимости тандемных A_N-A_N реакций по *орто*-углеродным атомам был получен широкий ряд солей пиразиния и хиноксалиния с разнообразными заместителями [21,23,24,47,48], а также катионы пиридо[2,3-*b*]пиразиния [28,49], 1,2,4-триазиния [50,51] и птеридиния [52]. При общих закономерностях циклизаций с динуклеофилами положение четвертичного атома в азиниевых субстратах вносит некоторые особенности. Так, в реакции пиридо[2,3-*b*]пиразиниевых солей с β -дикетонами помимо фуранового аннелируется пиррольный цикл, поскольку во взаимодействии с дикарбонильным соединением участвует не только пиразиновый, но и пиридиновый фрагмент (схема 8) [28].

Схема 8



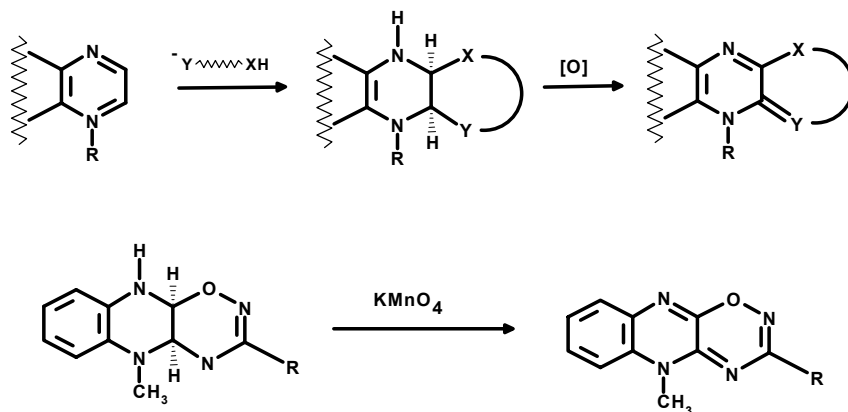
8-Этилптеридиниевые соли в реакции с амидами ацетоуксусной кислоты ведут себя аналогично их хиноксалиниевым аналогам, давая пирроло[2,3-*g*]птеридины [52]. Однако 1-этил-1,2,4-триазиниевые соли в реакции с теми же ацетоацетамидами трансформируются в пирроло-[3,2-*d*]1,2,4-триазины, в которых регио-ориентация пиррольного цикла относительно N-этильной группы является противоположной (схема 9) [50].

Схема 9

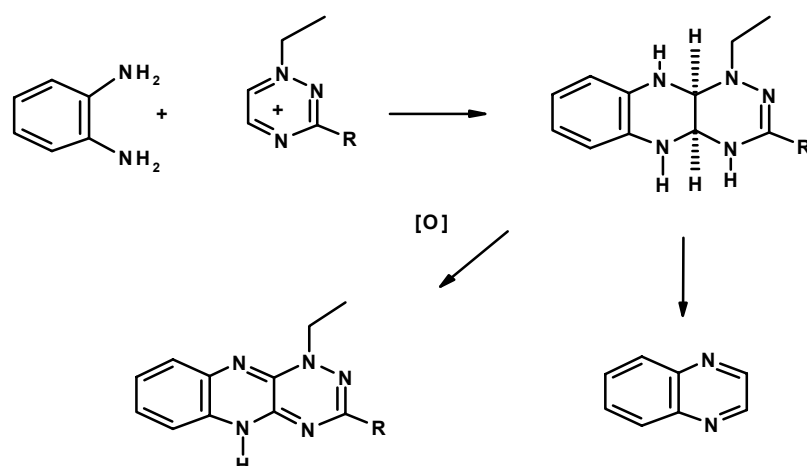


Различия в региоориентации аннелируемого пиррольного цикла наблюдаются также в реакциях N-алкилзамещенных 1,2,4-триазиниевых и хиноксалиниевых солей с кетенаминалями [51], что связывают с различной устойчивостью региоизомеров [53]. В самом деле, наблюдался целый ряд региоизомеризаций конденсированных тетрагидрохиноксалинов, в основе которых лежит способность циклических аддуктов диссоциировать до исходных веществ [24]. С другой стороны, циклические аддукты могут быть окислены в ароматические конденсированные системы, и конечные продукты этих превращений можно рассматривать как результат двойного замещения водорода в азиновых субстратах. Примеры использования тандемных реакций S_N^H - S_N^H приводились нами ранее [9,54] (схема 10).

Схема 10

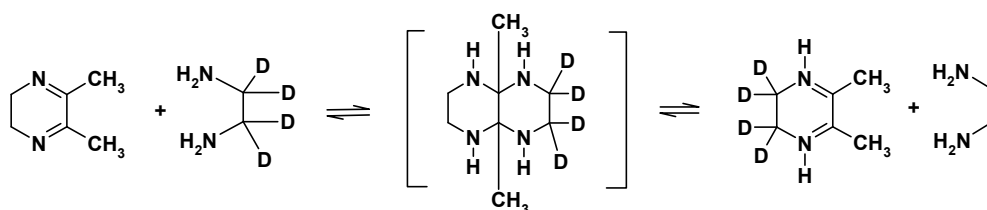


Аддукты 1,2,4-триазиниевых солей с ароматическими 1,2-диаминными оказались нестабильными в силу их способности трансформироваться в хиноксалины, однако окисление кислородом позволяет сохранить трициклическую систему триазинохиноксалина (схема 11) [9].



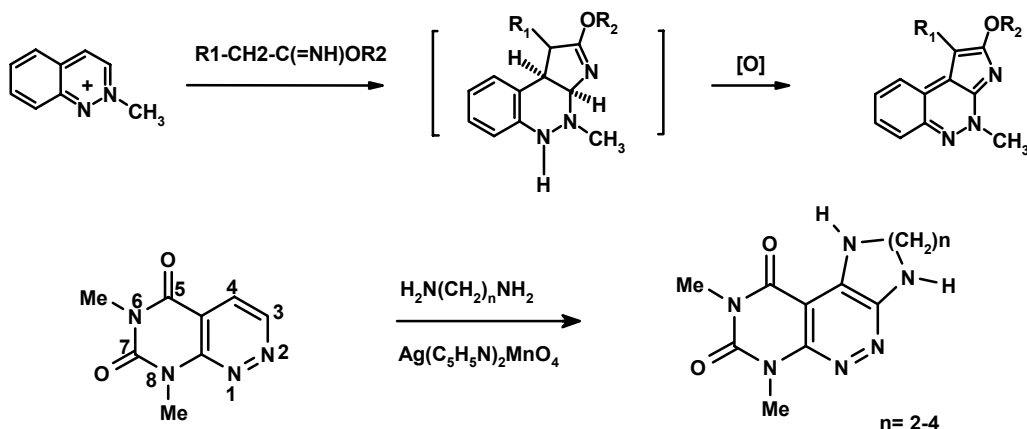
Интересно отметить, что в основе вырожденной трансформации дигидропиразинового кольца, которая наблюдалась недавно в реакции 2,3-диметил-5,6-дигидропиразина с дейтерированным этилендиаминном, лежат те же процессы двойного присоединения и элиминирования бифункциональных реагентов (схема 12) [55].

Схема 12



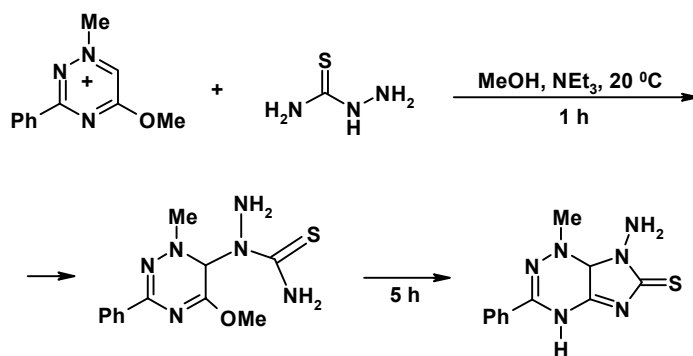
Циклические продукты солей 2-метилциннолина с иминоэфирами настолько нестабильны, что их не удастся зарегистрировать в спектрах ЯМР, однако в присутствии окислителя эти аддукты легко трансформируются в конденсированные пирроло[2,3-с]аннелированные циннолины (схема 13) [56]. Большим сходством с этой реакцией обладает описанная недавно циклизация незаряженных диазааналогов циннолинов - 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дионов - с 1,2-диаминнами, протекающая в присутствии комплекса перманганата серебра с пиридином в качестве окислителя (схема 13) [14,57].

Схема 13



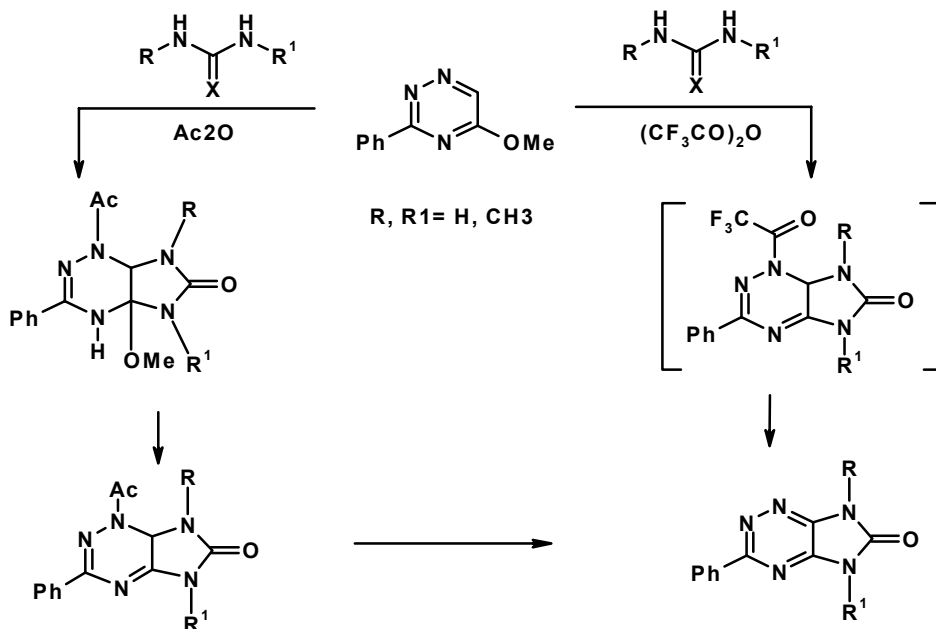
Методология *орто*-аннелирования совершенствуется, и в последние годы были предложены ее различные модификации. Так, вместо тандемных реакций A_N-A_N или $S_N^H-S_N^H$, рассмотренных выше, могут быть реализованы последовательности "присоединение-замещение" $A_N-S_N^{ipso}$ или "присоединение - замещение водорода" $A_N-S_N^H$. В частности, тандемные реакции $A_N-S_N^{ipso}$ были с успехом использованы для синтеза конденсированных 1,2,4-триазинов (схема 14) [58,59]. Следует отметить, что в реакции, приведенной на схеме 14, стадия присоединения тиосемикарбида происходит быстрее, чем замещение метоксигруппы [59].

Схема 14



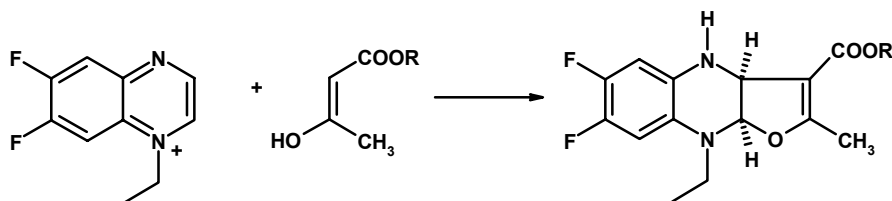
Показано, что активация триазинового цикла к реакциям $A_N-S_N^{ipso}$ может быть достигнута ацилированием атома азота уксусным или трифторуксусным ангидридами, что безусловно расширяет границы применения данных реакций для синтеза конденсированных азинов (схема 15) [58,59].

Схема 15



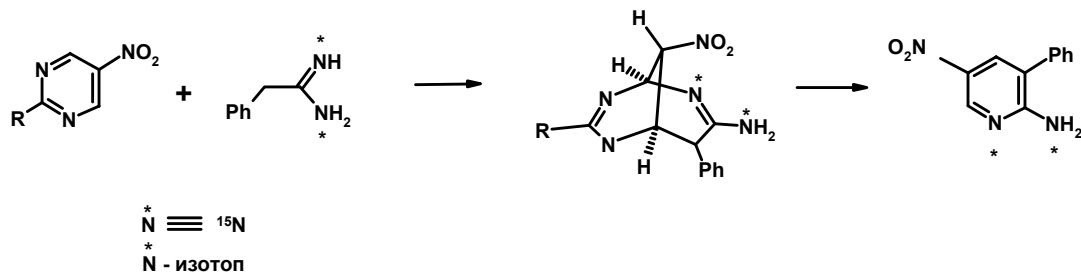
Имеются примеры, когда процессы диприсоединения A_N-A_N успешно конкурируют с *орто*-циклизациями, основанными на *ипсо*-замещении двух нуклеофугных групп $S_N^{ipso}-S_N^{ipso}$, например, атомов фтора в 6,7-дифторхиноксалиниевых катионах (схема 15) [48]. Напротив, 2,3-дихлорпиразиниевые соли подвергаются обычным $S_N^{ipso}-S_N^{ipso}$ *орто*-циклизациям [60].

Схема 16



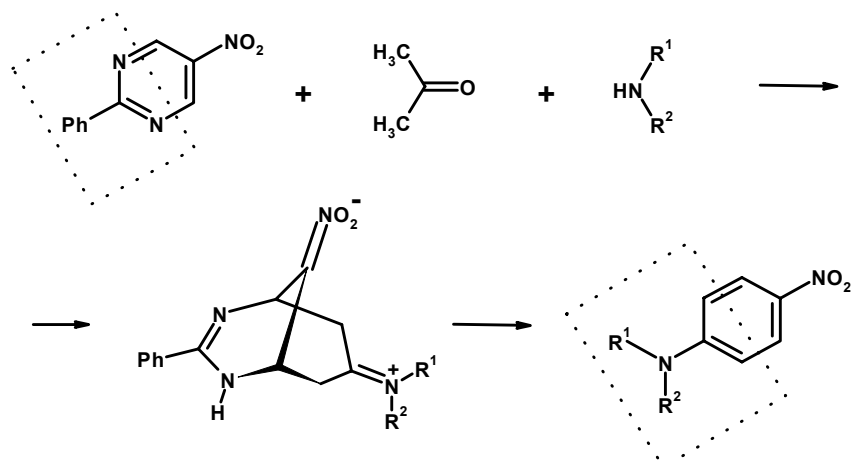
Мета-связывание полинитроароматических соединений и их аза-аналогов (нитроазинов) впервые было описано М. Штраусом, который предложил рассматривать эти процессы как реакции *мета*-бриджинга, поскольку они ведут к образованию мостиковых структур [21,24]. *Мета*-мостиковые бициклы обычно менее устойчивы по сравнению с теми, которые образуются при связывании *орто*-углеродных атомов азинового кольца, и имеют выраженную тенденцию к перегруппировке в моноциклические системы. В силу чего имеется ограниченное число примеров, когда *мета*-аддукты данного типа удалось изолировать или зарегистрировать спектрально. Один из первых примеров относится к трансформации гетерокольца 5-нитропиримидинов в пиридины, в которой образование *мета*-связанных циклоаддуктов удалось показать с помощью ЯМР и распределения ^{15}N -изотопных меток (схема 17) [24,61].

Схема 17

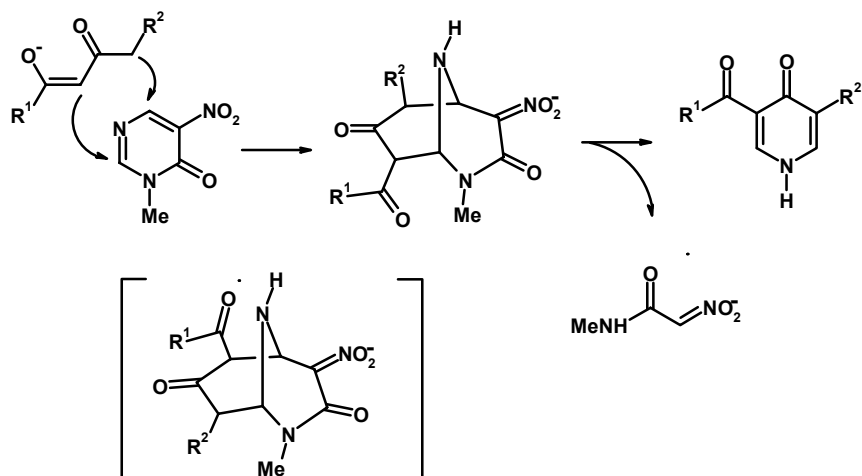


Сходный механизм предложен для трансформации 5-нитропиримидинов в бензолы (схема 18) [62].

Схема 18

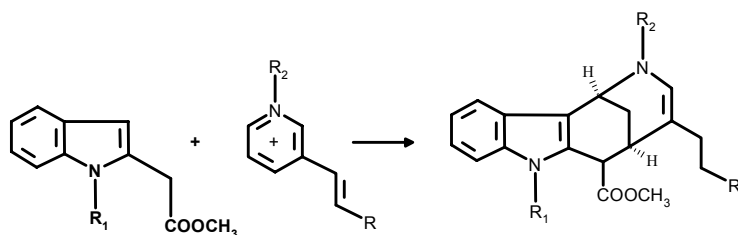


Хотя в литературе накоплено достаточно много примеров образования *мета*-мостиковых аддуктов в ходе превращений пиридинов, пиримидинов (см., например, схемы 18 и 19) и их четвертичных солей в другие циклические системы, вопрос о том, являются ли *мета*-аддукты истинными интермедиатами трансформаций, остается дискуссионным [17-19, 61-64].



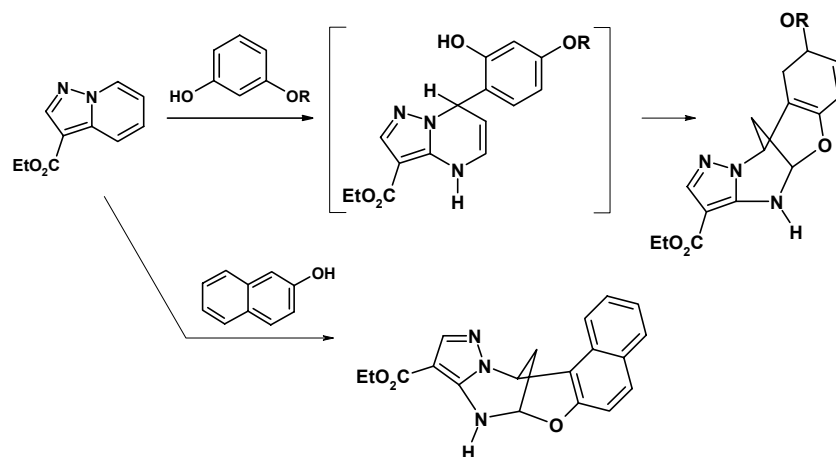
Ввиду трудностей, связанных с получением неоспоримых доказательств механизма трансформаций, многие авторы прибегают в трактовке химизма трансформаций к классической схеме ANRORC (присоединение нуклеофила - раскрытие кольца и рециклизация). Вместе с тем имеются яркие доказательства эффективности использования методологии *мета*-бриджинга пиридиновых солей, например, для одностадийного синтеза веществ, структурно родственных алкалоидам индольного ряда (схема 20) [65].

Схема 20



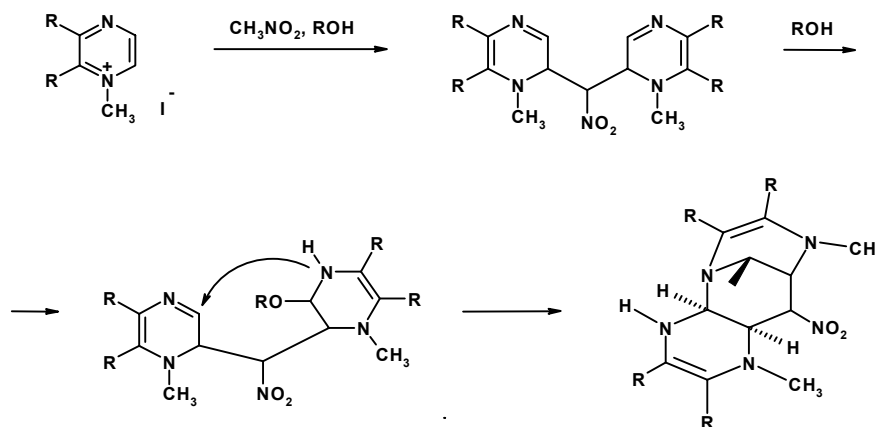
Сравнительно устойчивые *мета*-циклические аддукты изолированы в реакциях пирозолопиримидинов с фенолами и нафтолами (схема 21) [66].

Схема 21



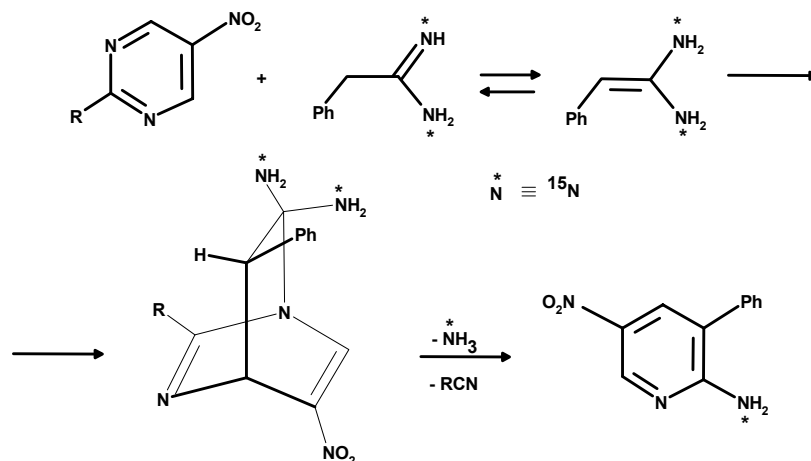
Мета-мостиковые производные азинов возникают также в результате каскада нуклеофильных реакций, инициируемых присоединением карбанионов нитроалканов к солям 1,4-дiazиния и 1,2,4-триазиния (схема 22) [13,67].

Схема 22

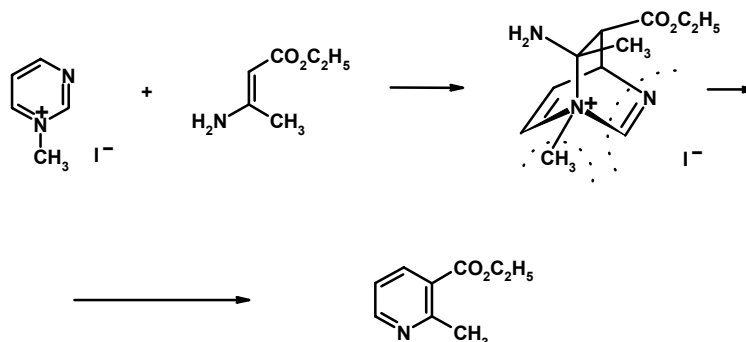


Пара-циклизации в ряду азаароматических соединений обычно ассоциируются с реакциями Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями. Экспериментами с использованием ^{15}N -изотопных меток и модельных ненасыщенных соединений показано, что *пара*-мостиковые бициклические интермедиаты играют важную роль в трансформациях пиримидинов в пиридины (схема 23) [24,61].

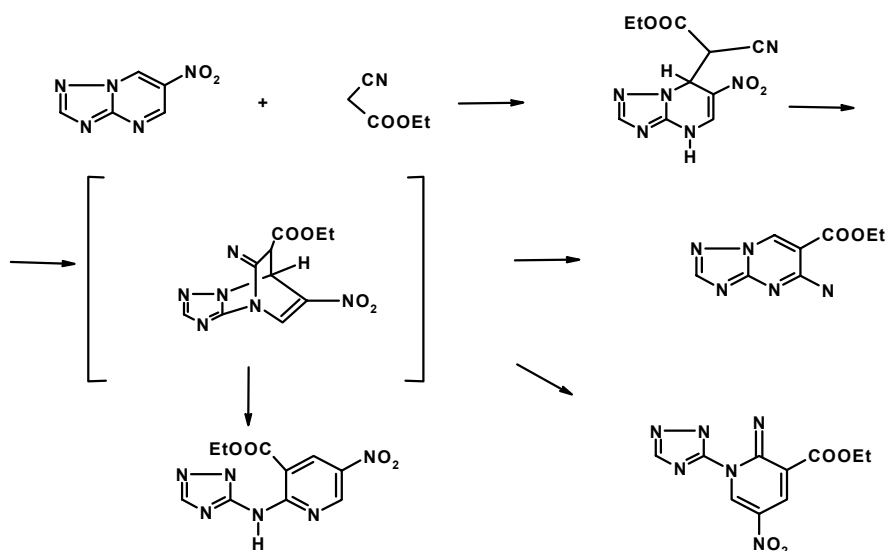
Схема 23



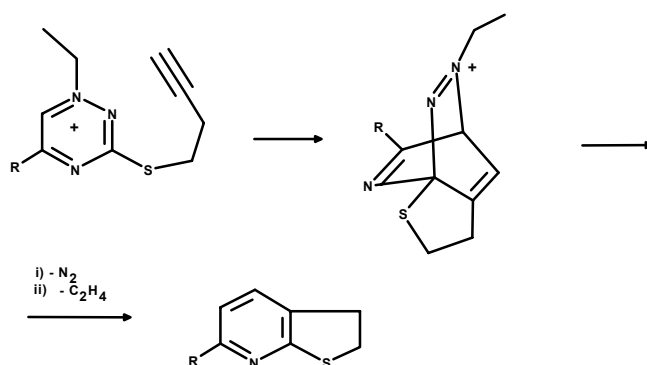
Имеется множество примеров *пара*-циклизаций с участием пиримидинов, конденсированных пиримидинов, 1,2,4-триазинов, а также пиримидиниевых, хиназолиниевых и 1,2,4-триазиниевых солей (схема 24) [13,17,24,61,68-70].



Выраженная трансформация триазолопиримидинов под действием этилового эфира циановуксусной кислоты протекает через 1,4-циклоаддукт. Это подтверждается данными ЯМР, в том числе с использованием ^{13}C и ^{15}N -изотопных меток (схема 25) [69].

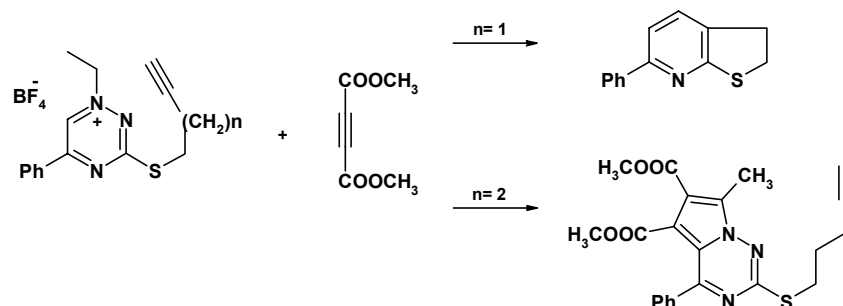


Внутримолекулярные циклизации 1,2,4-триазиновых солей, несущих ацетиленовый фрагмент в боковой цепи, являются первым примером реакции Дильса-Альдера с участием триазинов, активированных зарядом. Данная активация оказалась настолько эффективной, что реакции протекают гладко даже при комнатной температуре (схема 26) [71].



Хотя N-алкил-1,2,4-триазиновые соли обладают свойством генерировать N-илиды, способные к межмолекулярной циклизации с ацетиленами в пирроло[1,2-*f*]-аннелированные триазины [72], внутримолекулярные процессы *пара*-связывания, ведущие к трансформации триазинового кольца в пиридиновое, оказываются в ряде случаев более быстрыми (схема 27, $n = 1$) [73].

Схема 27



В заключение хотелось бы отметить, что приведенные примеры дают представление лишь о некоторых возможностях структурной модификации азинов, но не могут претендовать на полноту описания их многообразных превращений, инициируемых реакциями *орто*-, *мета*- и *пара*-связывания азаароматического кольца.

1. A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 5 and 6. Amsterdam: Elsevier Science, 1996.
2. D.J. Brown. *Fused Pyrimidines*. In: The Chemistry of Heterocyclic Compounds, vol. 24 (E.C. Taylor, Ed). New York: John Wiley & Sons, (1988).
3. G.W.H. Cheeseman, R.F. Cookson. Condensed Pyrazines. In: The Chemistry of Heterocyclic Compounds, vol. 35 (A. Weissberger, E.C. Taylor, Eds.). New York: Wiley Interscience, 1979.
4. D.T. Hurst. An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines and Pteridines. New York: Wiley & Sons, 1980.
5. G. Illuminati, F. Stegel, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **34**, 305-444 (1983).
6. А.Ф. Пожарский. *Теоретические основы химии гетероциклов*. Москва: Химия, 1985.
7. В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин. *Нитроазины*. Наука: Новосибирск, 1991.
8. A.F. Terrier. *Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group*. In: Organic Nitro Chemistry Series (H. Feuer, Ed.). New York: VCN Publishers, 1991.
9. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. San Diego: Academic Press, 1994.
10. M. Makosza, *Polish J. Chem.*, **66**, 3-16 (1992).
11. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas, *Tetrahedron*, **44**, 1-34 (1988).
12. V.N. Charushin, S.G. Alexeev, O.N. Chupakhin, H.C. van der Plas, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **46**, 73-142 (1989).
13. O.N. Chupakhin, B.V. Rudakov, S.G. Alexeev, V.N. Charushin, *Heterocycles*, **33**, 931-972 (1992).
14. A.V. Gulevskaya, A.F. Pozharskii, *Targets in Heterocyclic Systems*, **2**, 101-150 (1999).
15. H.C. van der Plas, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **74**, 1-253 (1999).
16. A.N. Kost, R.S. Sagitullin, *Tetrahedron*, **37**, 3423-3454 (1981).
17. S.P. Gromov, *Heterocycles*, **53** (7), 1607-1630 (2000).
18. G.P. Shkill, R.S. Sagitullin, *Tetrahedron Lett.*, **35** (130), 2075-2079 (1994).
19. M. Yurovskaya, *Tetrahedron*, **49** (22), 4945-4954 (1993).
20. М.А. Юровская, А.З. Афанасьев, *Химия гетероцикл. соедин.*, 867-896 (1991).
21. V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, *Успехи химии*, **53**, 1648-1674 (1984).

22. В.Н. Чарушин, М.Г. Понизовский, О.Н. Чупахин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1011-1026 (1985).
23. V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, A.I. Chernyshev, *Progress in NMR Spectroscopy*; **20**, 95-205 (1988).
24. V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, H.C. van der Plas, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **43**, 301-3531 (1988).
25. О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, Ю.В. Шнуров, *Журн. орган. химии*, **16**, 1064-1071 (1980).
26. V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, A.I. Rezvukhin, *Heterocycles*, **16**, 195-198 (1981).
27. О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, Н.А. Ключев, А.И. Резвухин, В.А. Семион, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1392-1398 (1981).
28. В.Н. Чарушин, М.Г. Понизовский, О.Н. Чупахин, А.И. Резвухин, Г.М. Петрова, Ю.А. Ефремов, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1543-1548 (1981).
29. В.Н. Чарушин, В.Г. Баклыков, О.Н. Чупахин, Н.Н. Верещагина, Л.М. Наумова, Н.Н. Сорокин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1684-1688 (1983).
30. В.Г. Баклыков, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, В.Н. Дрозд, *Химия гетероцикл. соедин.*, 686-690 (1984).
31. В.Н. Чарушин, В.Г. Баклыков, О.Н. Чупахин, В.Н. Дрозд, *Химия гетероцикл. соедин.*, 396-403 (1985).
32. Д.С. Юфит, Ю.Т. Стручков, В.Н. Дрозд, В.Г. Баклыков, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1417-1421 (1985).
33. В.Н. Чарушин, В.Г. Баклыков, О.Н. Чупахин, Г.М. Петрова, Е.О. Сидоров, *Химия гетероцикл. соедин.*, 680-685 (1984).
34. Л.М. Наумова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, Г.Г. Измайлова, *Химия гетероцикл. соедин.*, 390-395 (1985).
35. V.N. Charushin, A.I. Chernyshev, N.N. Sorokin, O.N. Chupakhin, *Org. Magn. Reson.*, **22**, 775-778 (1984).
36. О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, М.Г. Понизовский, Л.М. Наумова, *Химия гетероцикл. соедин.*, 706-707 (1984).
37. В.Н. Чарушин, М.Г. Понизовский, О.Н. Чупахин, А.И. Чернышев, Н.А. Ключев, Т.И. Малиновский, В.Х. Кравцов, В.Н. Биюшкин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 116-1124 (1985).
38. В.Н. Чарушин, В.Г. Баклыков, О.Н. Чупахин, Л.М. Наумова, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1284-1285 (1984).
39. В.Г. Баклыков, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, Н.Н. Сорокин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 960-966 (1985).
40. В.Н. Чарушин, В.Г. Баклыков, О.Н. Чупахин, Т.Ю. Пушкарева, *Химия гетероцикл. соедин.*, 707-708 (1985).
41. В.Г. Баклыков, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, В.Н. Дрозд, *Химия гетероцикл. соедин.*, 557-561 (1987).
42. Д.С. Юфит, Ю.Т. Стручков, В.Н. Дрозд, В.Н. Чарушин, В.Г. Баклыков, О.Н. Чупахин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 701-706 (1987).
43. V.N. Charushin, N.N. Sorokin, A.I. Chernyshev, V.G. Baklykov, M.G. Ponizovskii, O.N. Chupakhin, *Magn. Reson. Chem.* **24**, 777-782 (1986).
44. Л.М. Наумова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1118-1121 (1987).
45. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, G.M. Petrova, M.G. Ponizovskii, *US Patent*. 5, 166, 346 (1992).
46. А.Г. Покровский, О.А. Плясунова, Л.С. Сандахчиев, О.И. Киселев, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, М.Г. Понизовский, Г.Я. Дубур, Э.А. Бисениекс, *Доклады Российской Академии наук, сер. "вирусология"*, **326**, 376-379 (1991).
47. Г.А. Мокрушина, В.Н. Чарушин, А.М. Шевелин, О.М. Часовских, А.А. Щербаков, О.Н. Чупахин, *Журн. орган. химии* **34**, 123-128 (1998).
48. V.N. Charushin, G.A. Mokrushina, G.M. Petrova, G.G. Alexandrov, O.N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.* 133-134 (1998).
49. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, A.I. Chernyshev, S.E. Esipov, *Magn. Reson. Chem.*, **23**, 437-441 (1985).
50. S.G. Alexeev, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, G.G. Alexandrov, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1431-1434 (1988).

51. С.Г. Алексеев, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, М.Ф. Гордеев, В.А. Дорохов, *Изв. Акад. наук СССР, сер. хим.*, 494-495 (1989).
52. И.В. Казанцева, В.Г. Баклыков, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 420-421 (1986)
53. Н.А. Ключев, В.Г. Баклыков, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 532-538 (1989).
54. В.Н. Чарушин, Л.М. Наумова, М.Г. Понизовский, В.Г. Баклыков, О.Н. Чупахин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1260-1263 (1987).
55. T. Yamaguchi, S. Ito, Y. Iwase, K. Watanabe, K. Harano, *Heterocycles*, **53**, 1677-1680 (2000).
56. О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, Л.М. Наумова, А.И. Резвухин, Н.А. Ключев, *Химия гетероцикл. соедин.*, 1549-1552 (1981).
57. D.V. Besedin, A.V Gulevskaya, A.F. Pozharskii, *Mendeleev Commun.* 150-151 (2000).
58. D.G. Beresnev, G.L. Rusinov, O.N. Chupakhin, H. Neunhoeffer, *Mendeleev Commun.*, 58-59 (2000).
59. O.N. Chupakhin, G.L. Rusinov, D.G. Beresnev, V.N. Charushin, H. Neunhoeffer, *J. Heterocyclic Chem.*, accepted for publication (2001).
60. O.N. Chupakhin, G.L. Rusinov, P.A. Slepukhin, V.N. Charushin, *Mendeleev Commun.*, accepted for publication (2001).
61. V.N. Charushin, H.C. van der Plas, *J. Org. Chem.*, **48**, 2667-2671 (1983).
62. С.П. Громов, *Изв. Акад. наук, сер. хим.*, **38** (6), 1102-1104 (1994).
63. N. Nishiwaki, Y. Tohda, M. Ariga, *Synthesis*, **11**, 1277-1280 (1997).
64. G.G. Danagulyan, L.G. Sahakyan, A.R. Katritzky, S.N. Denisenko, *Heterocycles*, **53**, 419-422 (2000).
65. J. Borsch, *J. Org. Chem.* **55**, 1156-1168 (1990).
66. Е.В. Барташевич, П.В. Плеханов, Г.Л. Русинов, В.А. Потемкин, А.В. Белик, О.Н. Чупахин, *Российский химический журн.*, **48**, 1553-1557 (1998).
67. В.Н. Чарушин, Г.М. Петрова, О.Н. Чупахин, Е.О. Сидоров, Г.Г. Александров, А.И. Чернышев, Н.А. Ключев, Н.Н. Сорокин, *Химия гетероцикл. соедин.*, 389-399 (1986).
68. V.N. Charushin, H.C. van der Plas, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3965-3968 (1982).
69. V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin, H.C. van der Plas, *Heterocycles*, **40** (1), 441 (1995).
70. С.П. Громов, М.А. Разинкин, *Изв. Акад. наук, сер. хим.*, **39** (7), 1318 (1995).
71. V.N. Charushin, A. Van Valduizen, van der Plas, C.H. Stam, *Tetrahedron*, **20**, 6499-6510 (1989).
72. O.N. Chupakhin, B.V. Rudakov, S.G. Alexeev, S.V. Shorshnev, V.N. Charushin, *Mendeleev Commun.*, 85-86 (1992).
73. N.N. Mochulskaya, A.A. Andreiko, V.N. Charushin, *Mendeleev Commun.*, accepted for publication (2001).

Липофильные азотистые гетероциклы – перспективный класс противотуберкулезных препаратов

Чупахин О.Н., Федорова О.В., Русинов Г.Л.

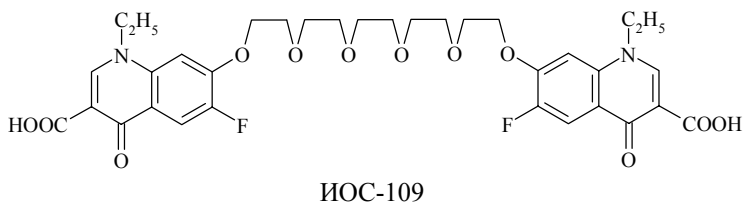
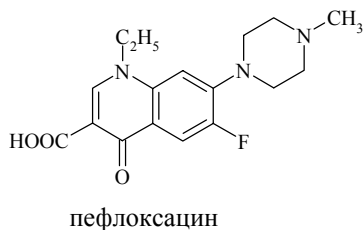
Институт органического синтеза УрО РАН
620219, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20

По данным ВОЗ рост заболеваемости туберкулезом приобретает общемировую тенденцию. В мире ежегодно заболевает туберкулезом более 8 млн. человек и около 3 млн. человек умирает от него. В России увеличивается число больных, выделяющих штаммы микобактерии туберкулеза, устойчивые к воздействию известных противотуберкулезных препаратов. Основной проблемой за рубежом являются микобактериозы, вызываемые атипичными штаммами микобактерий, заражению которыми особенно подвержены больные СПИДом. Указанные проблемы могут быть решены только разработкой и внедрением в медицинскую практику новых противотуберкулезных препаратов, отличающихся от известных механизмом действия.

Показано, что целенаправленная модификация известных антибактериальных препаратов приводит к увеличению их активности и специфичности в отношении микобактерий, а также снижению токсичности. Например, модификация C_7 - атома пefлоксацина повышает его туберкулостатическую активность в 5 раз (табл. 1).

Таблица 1. Антибактериальная активность препарата ИОС-109 в сравнении с пefлоксацином

Тест-микроб	Ингибирующий уровень, мкг/мл	
	ИОС-109	Пefлоксацин
<i>M. tuberculosis, H₃₇R_v</i>	0,8	4,0
<i>S. aureus</i>	50-200	1,0
<i>S. epidermides</i>	25-200	1,0
<i>E. coli</i>	25-50	0,25-2,0
<i>P. aeruginosa</i>	50-200	4,0
<i>E. cloacae</i>	12,5	1,0-2,0
<i>K. pneumoniae</i>	50,0	0,25-1,0
<i>P. Mirabilis</i>	12,5	0,12-1,0
<i>S. marcescens</i>	6,2	1,0-4,0



Работа была начата с создания молекулярных библиотек липофильных матриц, в качестве которых использовались остатки краун-эфиров, подандов, замещенных фенолов и некоторых гетероциклов.

Для синтеза транспортных форм азинов и азолазинов использовались два подхода.

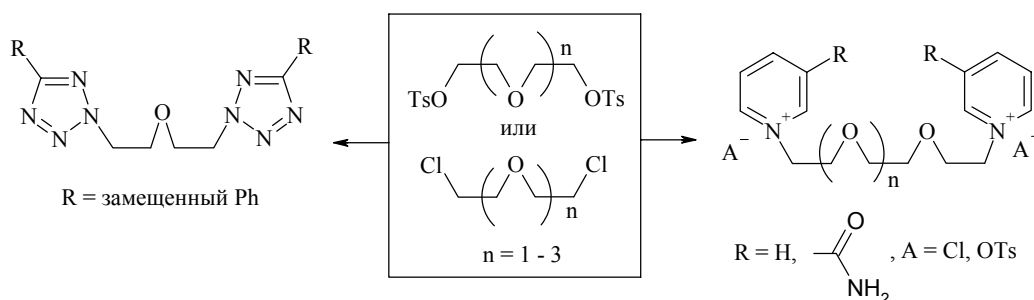
Первый заключается в модификации азотистых гетероциклов липофильными остатками.

Модификация осуществлялась с использованием традиционных реакций алкилирования и конденсации, а также разработанных в ИОС УрО РАН методов нуклеофильного замещения нетрадиционной уходящей группы, такой как атом водорода или гетероцикл в ароматических и гетероароматических системах.

Оптимизированы условия исследуемых реакций воздействием ультразвукового излучения и высоких давлений. Повышена селективность либо региоселективность процессов, увеличены выходы целевых продуктов при снижении температуры и сокращении времени прохождения реакций.

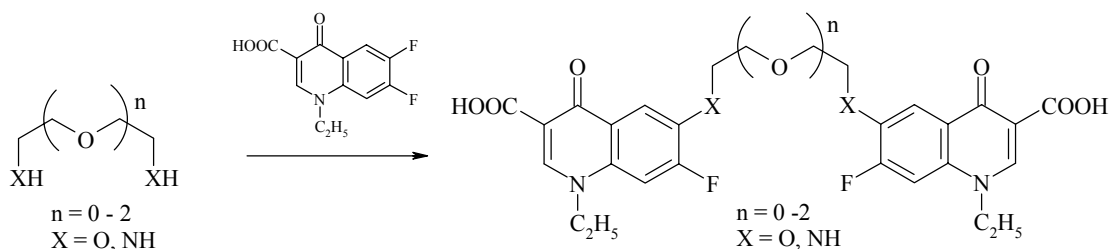
Разработан сонохимический метод N-алкилирования замещенных тетразолов и пиридинов дихлор- и дитозил-производными гликолей [1]. Обнаружен положительный эффект применения высокого давления в процессе алкилирования замещенных пиридинов производными гликолей (схема 1).

Схема 1



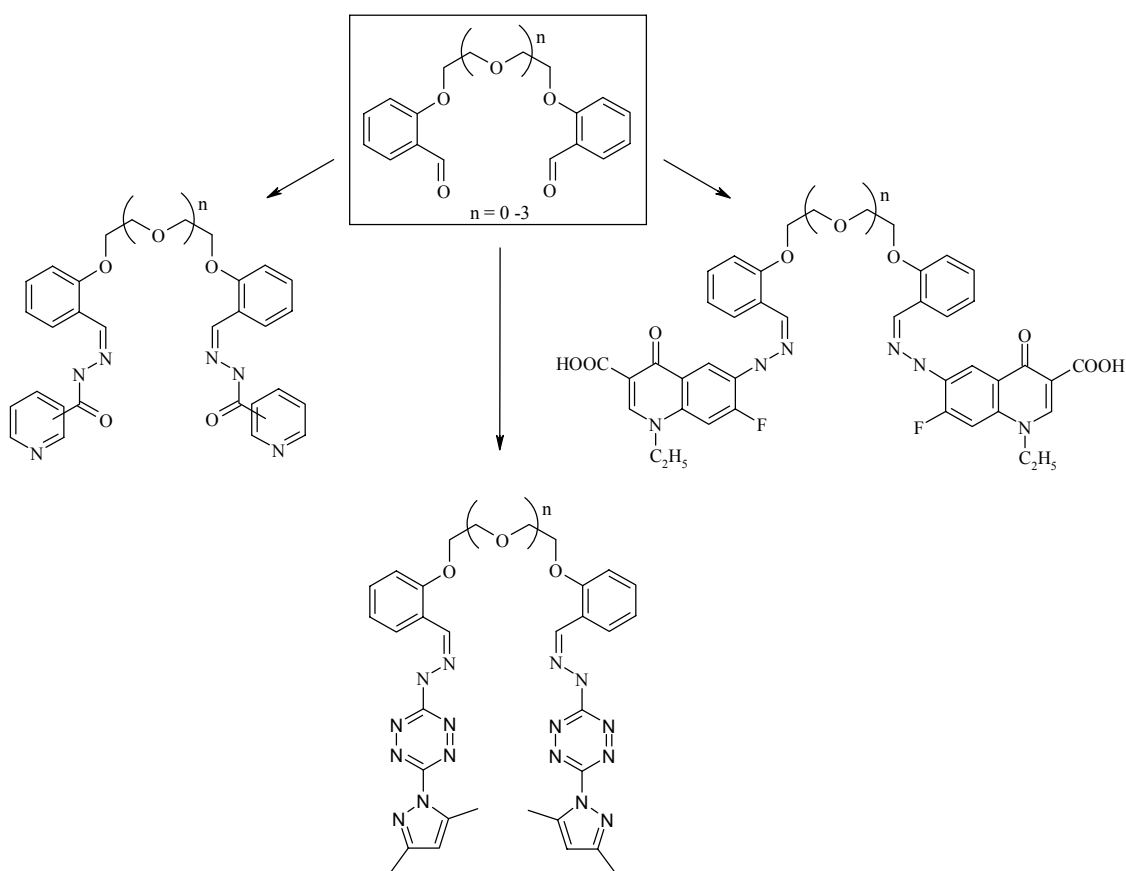
Исследовано влияние ультразвука на реакцию нуклеофильного замещения атома F-7 в ароматическом кольце фторхинолоновых кислот такими O- и N-нуклеофилами, как гликоли и полиоксиэтилендиамины в гетерогенных и гомогенных условиях (схема 2).

Схема 2

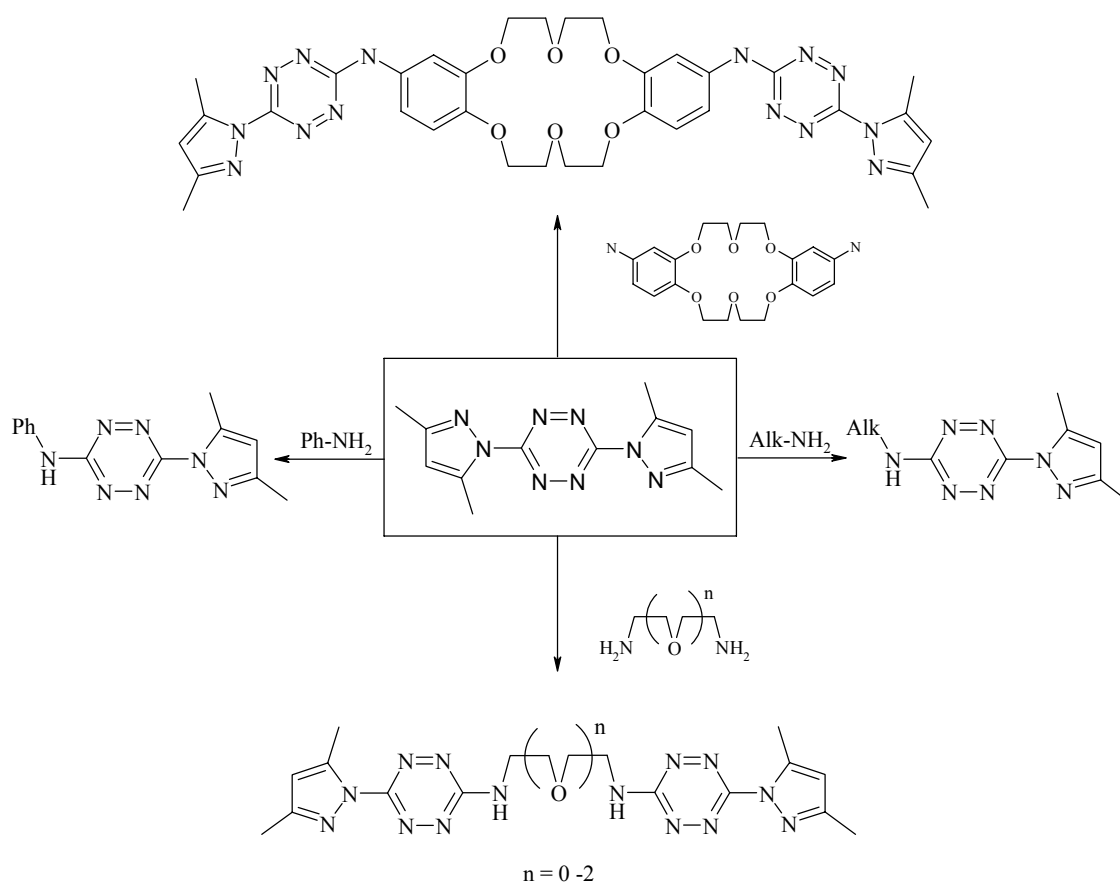


Новое направление в наших исследованиях связано с сонохимией в воде. Это открывает путь к высокоэкологичным и малоотходным технологиям. Данное направление ранее считалось малоперспективным из-за деградации большинства органических соединений под воздействием мощного ультразвукового излучения. Нами показано, что в зависимости от параметров процесса возможна целенаправленная трансформация органических соединений. В частности, ультразвуковое излучение позволило исключить применение катализаторов, а также органических растворителей и провести гетерофазно в воде реакции получения гидразоно-поданов, включающих гетероциклические фрагменты (схема 3). Метод позволяет получать гидразоны с практически количественным выходом, применим в случае реагентов и растворимых, и не растворимых в воде и может быть рекомендован в качестве препаративного метода получения гидразонов [2].

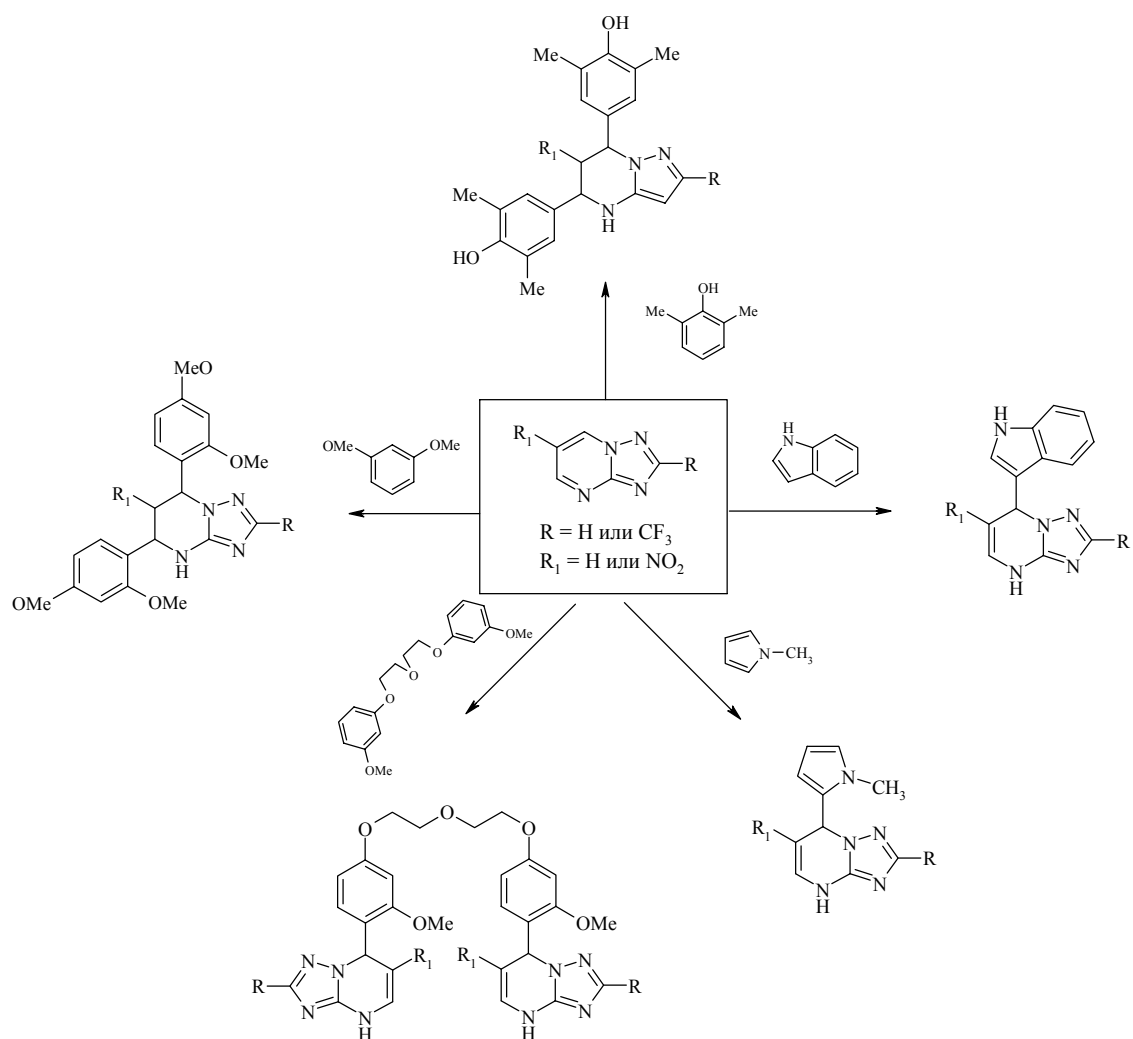
Схема 3



Исследованы реакции нуклеофильного замещения легко уходящих диметилпиразольных групп в сим-тетразинах [3,4]. Использование в качестве N-нуклеофилов amino-поданов и amino-замещенных краун-эфиров приводит к получению тетразинсодержащих краун-эфиров и поданов, которые являются перспективными комплексообразователями (схема 4).



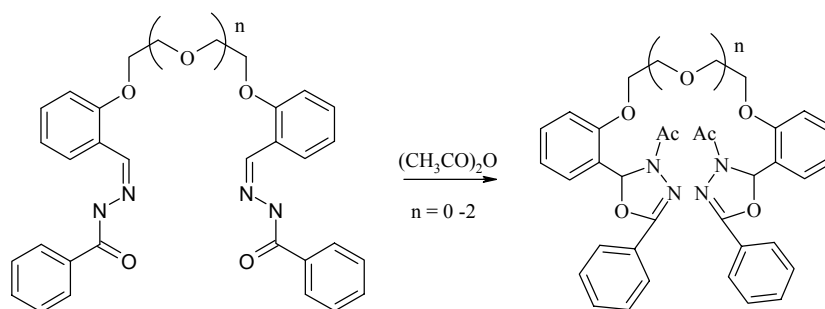
Особое развитие получили разработанные в ИОС УрО РАН методы нуклеофильного замещения атома водорода в ароматических и гетероароматических системах азинами и азолазинами [5, 6]. В частности, осуществлена модификация пиримидинов и азолапиримидинов липофильными остатками с использованием нуклеофильной атаки на незамещенный атом углерода азинового цикла (схема 5), и получен новый, перспективный класс противотуберкулезных препаратов. Разработанный метод представляет интерес для супрамолекулярной химии, так как позволяет в одну стадию вводить N-гетероциклические фрагменты в ароматическую часть подандов, краун-эфиров и каликсаренов.



Второй подход состоит в формировании азотистых гетероциклов на липофильной матрице.

Осуществлено замыкание гидразонного фрагмента подандов в оксадиазолиновый цикл (схема 6).

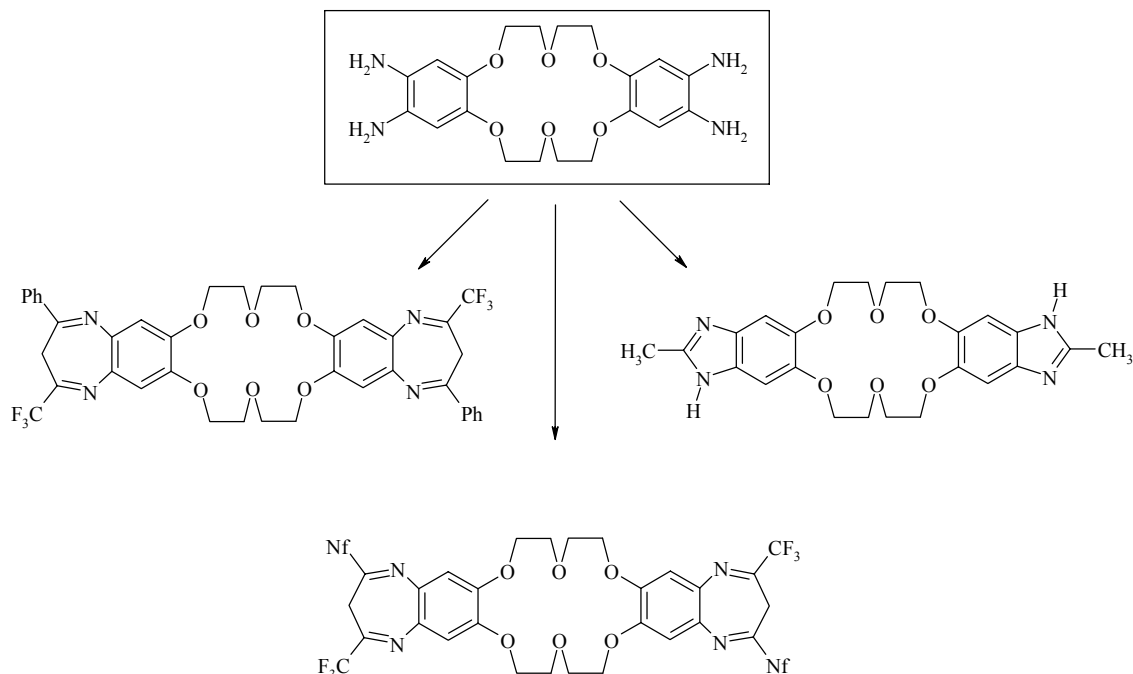
Схема 6



Разработан метод синтеза тетрааминозамещенного дибензо-18-краун-6 – перспективного синтона для получения бензоаннелированных азотсодержащих макрогетероциклов (схема 7).

ПЗ

Схема 7

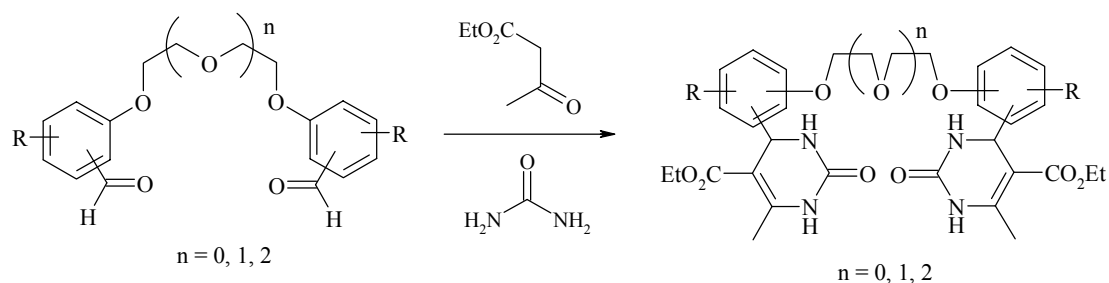


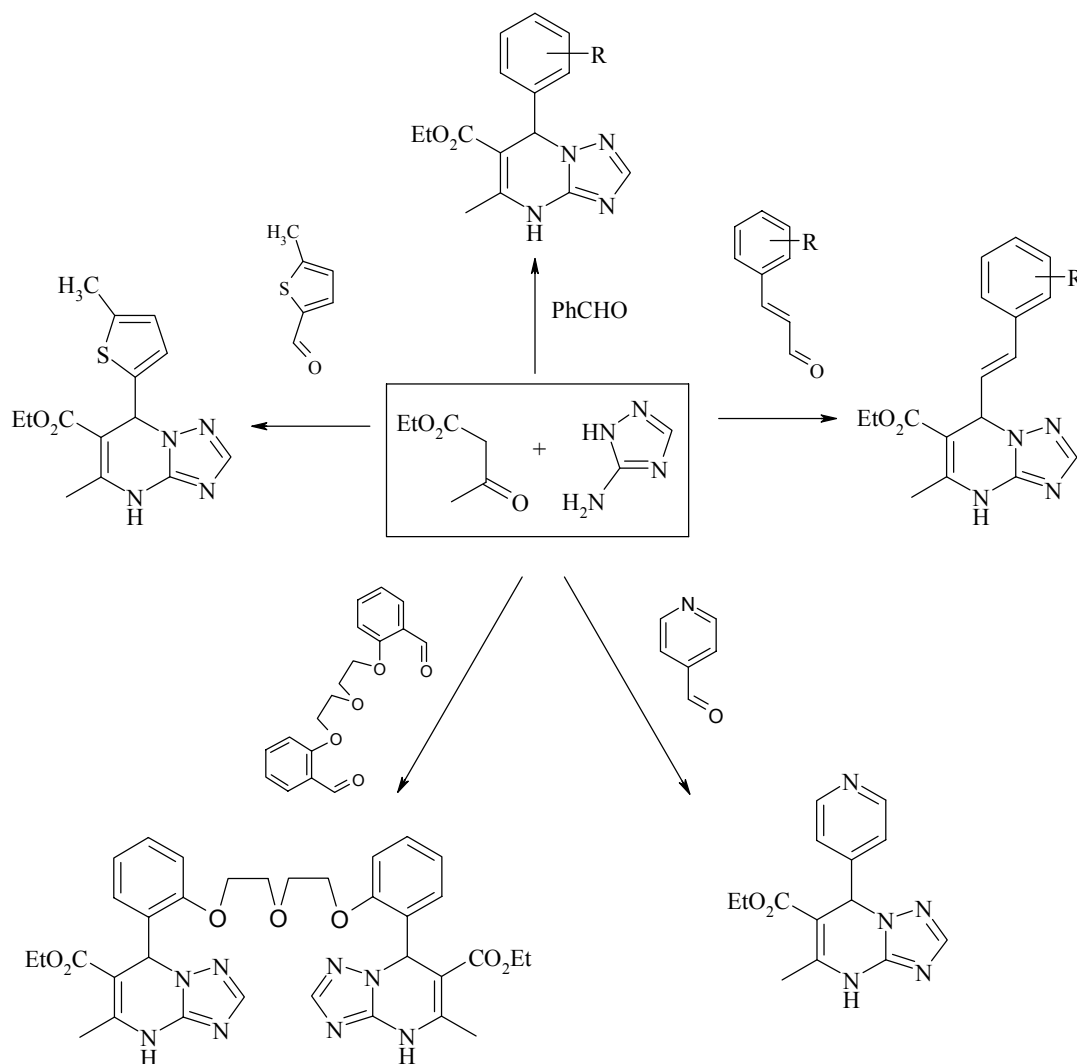
Развивается методология многокомпонентных реакций, позволяющая в одну стадию формировать липофильные азины и азолазины.

Схемы 8 и 9 демонстрируют привлекательность многокомпонентных реакций для комбинаторной химии, так как за счет варьирования всех компонентов реакции можно синтезировать самые разнообразные липофильные замещенные дигидропиримидины и триазолодигидропиримидины. Нами разработан экспрессный сонохимический метод синтеза этих соединений, который обеспечивает 60-90%-ный выход целевых продуктов при продолжительности синтеза 3-5 минут.

В реакции Биджинелли (помимо мочевины и ее аналогов) нами был впервые использован 3-амино-1,2,4-триазол, являющийся изостером мочевины (схема 9).

Схема 8



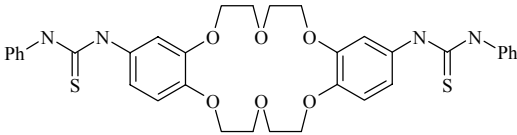
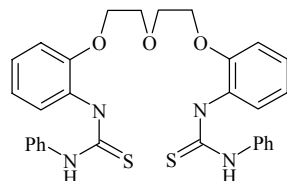


Разработан сонохимический метод синтеза координационных соединений липофильных азотистых гетероциклов с катионами металлов, а также солей с органическими кислотами [2].

Известно, что антибактериальная активность краун-эфиров заключается в нарушении ионного гомеостаза бактериальных клеток за счет транспорта внутриклеточного калия из клетки [7]. Для противотуберкулезных препаратов одним из возможных механизмов действия считают их способность связывать катионы меди, необходимые для жизнедеятельности микобактерий [8]. Поэтому, помимо липофильности, исследовались комплексообразующие и мембранотропные свойства как новых, так и синтезированных ранее соединений по отношению к катионам меди. Их мембранотропные свойства изучали на модельных хлороформных мембранах, а липофильность характеризовали их растворимостью в хлороформе [9].

Обнаружено, что при переходе от краун-эфиров к их нециклическим аналогам наблюдается повышение туберкулостатической активности на 2 порядка, что, по-видимому, связано с повышением липофильности и улучшением ионофорных свойств подандов по отношению к меди (табл. 2).

Таблица 2. Мембранотропные свойства, липофильность и минимальная подавляющая концентрация препаратов (МПК) в отношении штамма микобактерий туберкулеза H₃₇R_v

Соединение	Растворимость в хлороформе, Моль/л при 20°C	Скорость переноса катионов Cu (II), Моль·ч·10 ⁷	МПК, мкг/мл
	1,4·10 ⁻⁶	4,6	100
	2,6·10 ⁻²	5,9	3,2

В результате исследования комплексообразующих свойств мембранотропных подандов обнаружена обратная зависимость между прочностью комплекса с катионом металла и скоростью его транспорта через липофильную мембрану [10]. С привлечением расчетных 3D QSAR методов удалось осуществить оптимизацию молекулярной структуры мембранотропных противотуберкулезных препаратов. Определено строение ключевого фрагмента молекулы противотуберкулезного препарата, обеспечивающего его мембранотропные свойства. Полученные результаты использовались как для прогнозирования активности, так и для целенаправленного синтеза противотуберкулезных препаратов.

Исследование туберкулостатической активности синтезированных соединений (табл. 3) показало перспективность поиска противотуберкулезных препаратов среди липофильных азотистых гетероциклов.

Таблица 3. Туберкулостатическая активность синтезированных соединений в опытах *in vitro*

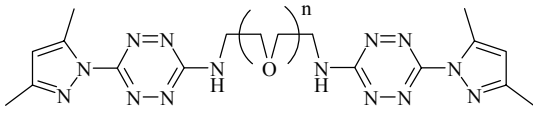
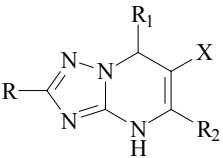
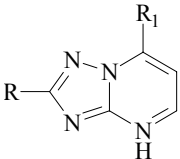
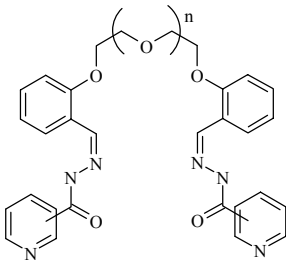
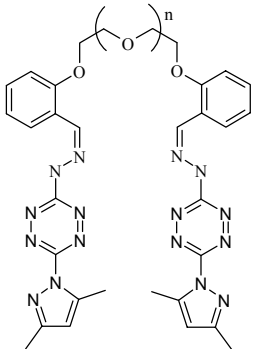
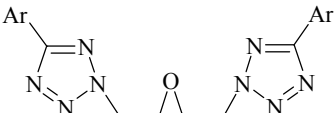
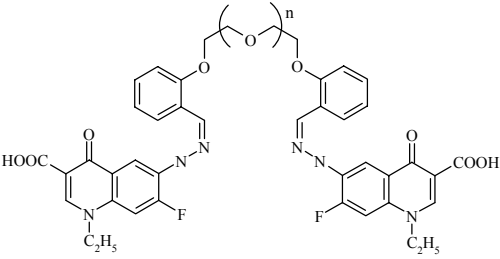
Соединения	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл	
	H ₃₇ R _v	<i>M. fortuitum</i>
 n = 0-2 (1)	12,5	12,5
 R = H, CF ₃ R ₁ , R ₂ = арил, гетарил X = галоген (2)	>12,5	0,6

Таблица 3. Продолжение

 R = H, CF₃ R₁ = арил, гетарил (3)	>12,5	0,6-0,3
 n = 0 -3 (4)	0,01-0,8	12,5-25
 n = 0 -2 (5)	0,15	0,15
 (6)	0,6	0,6
 (7)	1,6-3,2	1,6-3,2

Замещенные тетразины (5), триазолы (6) и хинолоны (7) отличаются широким спектром антимикобактериального действия – активны в отношении как типичных, так и атипичных микобактерий. Производные триазолопиримидинов (2) и (3) специфичны к атипичным микобактериям. Самые активные соединения в отношении типичных микобактерий туберкулеза найдены среди замещенных пиридинов (4).

Лучшие результаты получены для препарата ИОС-41, который эффективен в отношении типичных и атипичных штаммов микобактерий, а также штаммов микобактерий туберкулеза, выделенных от больных, как чувствительных, так и устойчивых к известным противотуберкулезным препаратам I и II ряда. Препарат ИОС-41 обладает высокой специфичностью (табл. 4).

Таблица 4. Антибактериальная активность ИОС-41 в опытах *in vitro*

Тест-микроб	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл
<i>M. tuberculosis</i> , H ₃₇ R _v	0,01
<i>M. bovis</i>	0,01
<i>M. avium</i>	12,5
<i>M. Kansasii</i>	25,0
<i>M. ravenal</i>	2,0
<i>M. vallae</i>	0,01
<i>M. academia</i>	0,061
<i>M. tuberculosis</i> , resist. to streptomycin	0,01
<i>M. tuberculosis</i> , resist. to streptomycin, isolated from patient	0,01
<i>M. tuberculosis</i> , resist. to isoniazid	25,0
<i>M. tuberculosis</i> , resist. to isoniazid, isolated from patients	1,5-12,5
<i>M. tuberculosis</i> , resist. to rifampicin, isolated from patient	0,01
<i>E. coli</i>	>500
<i>S. aureus</i>	>500
<i>P. vulgaris</i>	>500

Выводы:

1. Разработаны теоретические и экспериментальные подходы к синтезу мембранотропных противотуберкулезных препаратов.
2. Из 300 соединений, полученных в 1997-2000 гг., 160 не уступают или превосходят по своей активности известные противотуберкулезные препараты I и II ряда, что подтверждает высокую результативность разрабатываемых подходов.
3. Синтезированный с использованием указанных подходов противотуберкулезный препарат ИОС-41 успешно прошел основную часть предклинических испытаний.
4. Разработаны методы синтеза липофильных N-гетероциклов, имеющие самостоятельное значение для медицинской химии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 00-15-97390 и № 00-03-32789а).

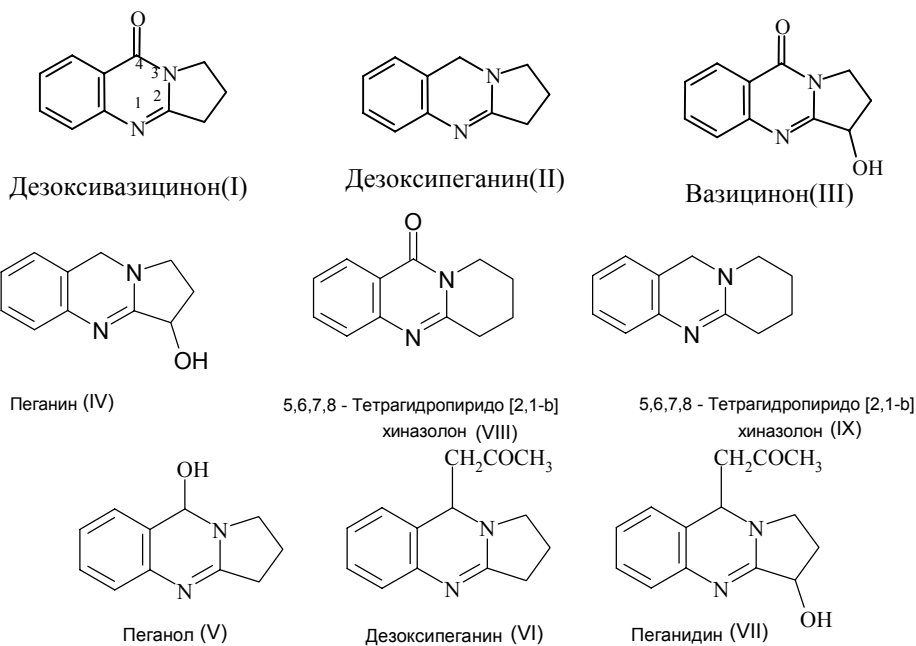
1. Г.Л. Русинов, Р.И. Ишметова, В.Г. Китаева, Д.Г. Береснев. ХГС. № 10. С. 1375-1377 (1994).
2. O.N. Chupakhin, O.V. Fedorova, G.L. Rusinov, G.G. Mordovskoy, A.G. Khomenko, V.I. Golyshevskaya, M.N. Zueva, I.G. Ovchinnikova. Patent WO 99/59961 (PCT/RU 99/00165) (25.11.99).
3. Г.Л. Русинов, И.Н. Ганебных, О.Н. Чупахин. ЖОрХ, **35**, №9, с. 1379-1392.
4. Н.И. Латош, Г.Л. Русинов, И.Н. Ганебных, О.Н. Чупахин. ЖОрХ, **35**, №9, с. 1392-1400.
5. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. New York. Academic Press. 1994.
6. G.L. Rusinov, P.V. Plekhanov, A.U. Ponomareva, O.N. Chupakhin, *Mendeleev communications*, Vol. 9, № 6, 1999, p. 233-234.
7. А.В. Богатский, Е.И. Назаров, Н.Я. Головенко. ЖВХО, № 5. С. 593-599 (1985).
8. А. Альберт. *Стратегия химиотерапии*. Пер. с англ. Москва. ИЛ. 1960. 416 с.
9. О.В. Федорова, Г.Г. Мордовской, Г.Л. Русинов, М.Н. Зуева, И.Г. Овчинникова. ХГС. № 10. С. 6-7 (1996).
10. И.Г. Овчинникова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, О.В. Корякова. ЖОХ. **66**. № 8. С. 1384-1886 (1998).

Химические превращения трициклических хиназолиновых алкалоидов

Шахидоятов Х.М.

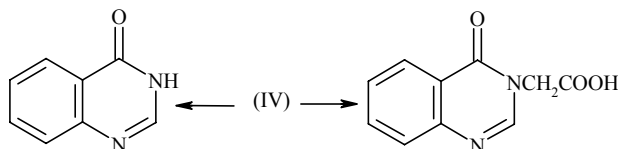
Институт химии растительных веществ АН Республики Узбекистан
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77

В настоящее время из низших (грибы, бактерии) и высших растений, а также животных выделено около 150 алкалоидов хиназолинового ряда. Среди них особое место занимают производные хиназолинов, конденсированные с циклоалкановым кольцом в положениях 2 и 3. Более 40% известных хиназолиновых алкалоидов относятся именно к последним. Ниже приводятся структуры некоторых представителей этого класса соединений:



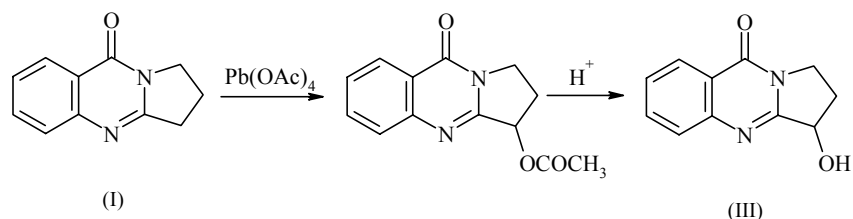
В молекулах трициклических хиназолиновых алкалоидов есть несколько реакционных центров, что позволяет осуществлять реакции различного типа: окисление, восстановление СО-группы у атома С-4 и N=C-связи, реакции, протекающие по атому N-1, реакции с участием активированной α-CH₂-группы, изменение функций у α-углеродного атома, реакции по атому N-1 1,2-дигидрохиназолиновых алкалоидов, реакции ароматического электрофильного замещения.

Окисление дезоксипеганина (II) водным раствором H₂O₂ или KMnO₄ приводит к дезоксивазицинону (I). Алкалоид пеганин (IV) под действием KMnO₄ в щелочной среде превращается в 3,4-дигидрохиназолон-4-ил-3-уксусную кислоту, а в кислой среде - в 3,4-дигидрохиназолон-4.

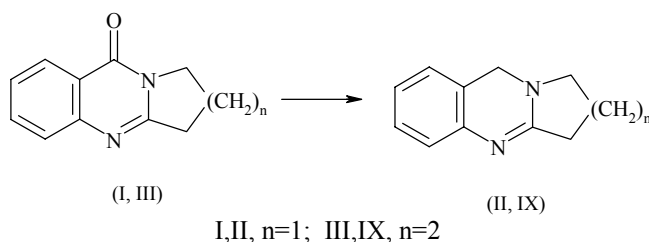


Образование 3,4-дигидрохиназолон-4-ил-3-уксусной кислоты наблюдается и при окислении алкалоида вазицинона (III) KMnO₄ в ацетоне.

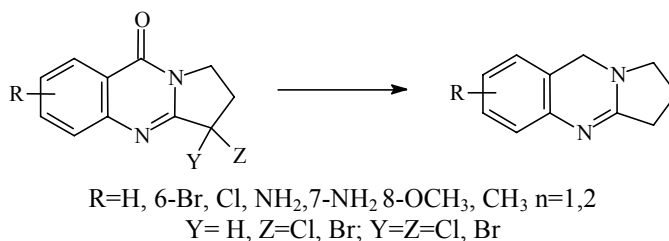
Окисление (I) тетраацетатом свинца протекает по α -метиленовой группе с образованием 2-ацетоксипроизводного, гидролиз которого дает алкалоид вазицинон(III).



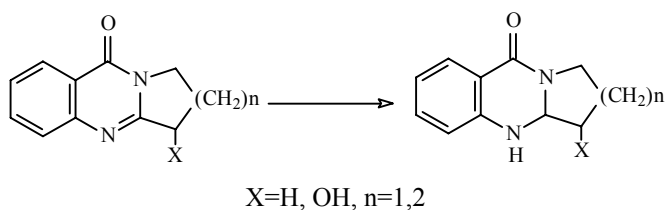
Трициклические хиnazолоновые алкалоиды восстанавливаются Zn в соляной или уксусной кислотах с образованием дезоксипеганин (II) и 5,6,7,8-тетрагидро[2,1-b]хиnazолин (IX).



Под действием Zn в соляной кислоте восстанавливается не только CO-группа у атома C-4, но и заместители (Hal, OH-группа) в α -положении. Так ведут себя α -бром-, α,α -дибром и α -гидроксидезоксивазициноны

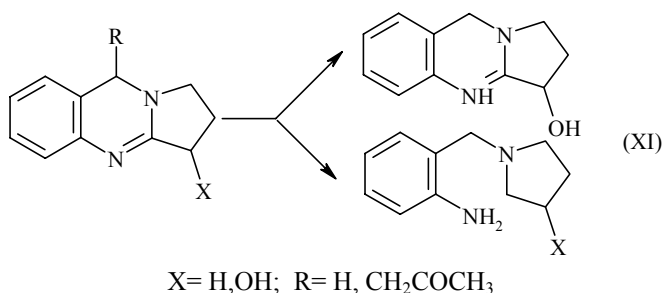


Избирательное восстановление N=C-связи дезоксивазицинона и 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,1-b]-хиnazолона-4 до соответствующих 1,2-дигидропроизводных достигается применением NaBH₄. Подобным образом идет восстановление α -гидрокси-2,3-триметил-3,4-дигидрохиnazолона-4.

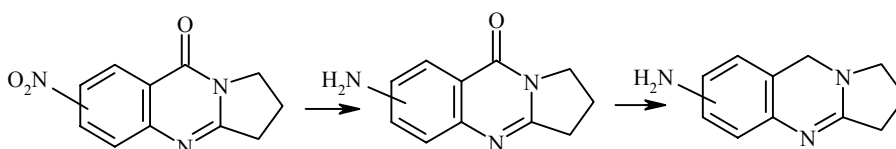


Восстановление дезоксипеганина дает о-аминобензилпирролидин, т.е. при этом происходит дальнейший разрыв образующейся NH-C-связи; аналогично протекает восстановление пеганола (V). Образование о-аминобензилпирролидина наблюдается и при восстановлении дезоксипеганина Sn в соляной кислоте. Пеганин восстанавливается с образованием смеси о-аминобензил-3-гидроксипирролидина и 1,2-дигидропеганина (XI). 1,2-Дигидродезоксипеганин (X) был получен

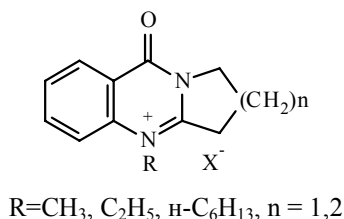
также из соответствующего дезоксипеганина восстановлением Na в спирте или H_2 в присутствии Pt- катализатора.



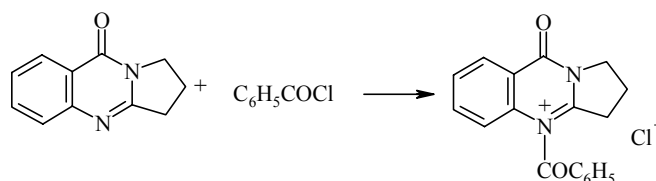
Восстановление 6- и 7-нитро-дезоксизазицинонов Fe в уксусной кислоте дает 6- и 7-аминопроизводные, легко восстанавливающиеся Zn в соляной кислоте до соответствующих дезоксипеганинов.



Дезоксизазицинон (I) реагирует с алкилиодидами, образуя продукты алкилирования по атому азота N-1 .

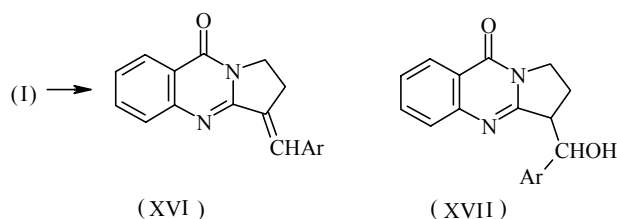


Протекание реакции с участием атома N-1 наблюдается и при взаимодействии дезоксизазицинона (I) с хлорангиридами кислот, например, бензоилхлоридом.



Дезоксизазицинон (I) и дезоксипеганин (II) реагируют с бензальдегидом, образуя бензильденпроизводные; конденсация (I) с ароматическими и гетероциклическими альдегидами протекает в жестких условиях (150-190°C).

Исследование взаимодействия (I) с ароматическими и гетероциклическими альдегидами (бензальдегид, м-, п-нитро-, п-бром-, п-диметиламинобензальдегиды, салициловый, 5-бромсалициловый альдегиды, ванилин, фурфурол, 5-иодфурфурол) показало, что направление реакции зависит от природы заместителей в этих альдегидах, а также от условий протекания процесса. В относительно мягких условиях ароматические альдегиды с электроакцепторными заместителями (м-, п-NO₂, Br) образуют арильденпроизводные (XVI) с более высокими выходами, чем альдегиды с электронодонорными заместителями.

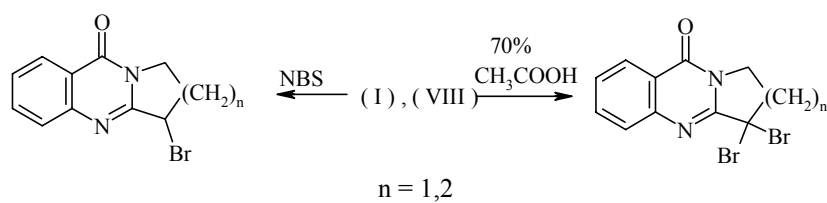


Образование соединений (XVI) идет через промежуточные продукты (XVII), которые обычно выделить не удастся. Однако с м- и п-нитробензальдегидами при 120-130°C они были получены с удовлетворительными выходами. Соединения (XVII) (Ar = м-, п-O₂NPh) превращаются в (XVI) (Ar = Ph-NO₂-м, -п) при температуре 190-200°C.

Действительно, было показано, что (I) реагирует с бензальдегидом, м-, п-нитро-, п-диметиламинобензальдегидами, салициловым, 5-бромсалициловым альдегидом и о-ванилином в ледяной CH₃COOH, образуя (XVI) с высокими выходами. В данном случае образования промежуточных продуктов (XVII) с м- и п-нитробензальдегидами не наблюдается.

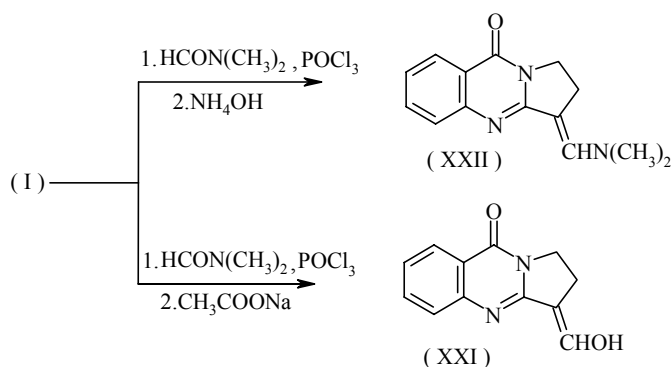
При взаимодействии (I) с о-нитробензальдегидом происходит образование исключительно о-нитробензилидендезоксивазицинона.

Бромирование (I) и (VIII) в боковую цепь идет в основном в двух направлениях с образованием α-моно- или α,α-дибромпроизводных. При проведении реакции в присутствии водной CH₃COOH происходит замещение обоих атомов водорода α-CH₂-группы.



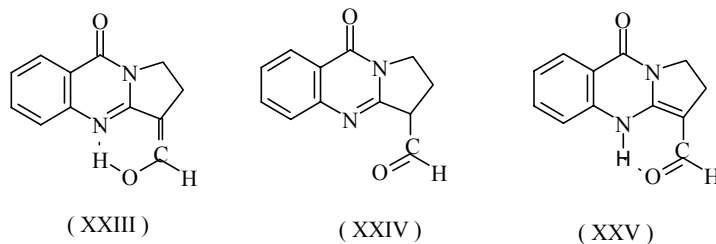
При бромировании (I) и (VIII) N-бромсуксинимидом происходит замещение только одного атома H, причем реакция является радикальной, так как протекает только в присутствии перекиси бензоила.

Формилирование дезоксиазицинона (I) приводит к образованию термодинамически более устойчивой енольной формы α-формил-(I) (XXI). Это соединение образуется при обработке реакционной смеси ацетатом натрия. Обработка же ее конц. раствором NH₄OH приводит к образованию α-диметиламинометилен-(I) (XXII).

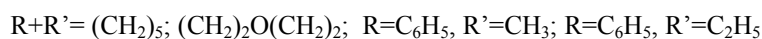
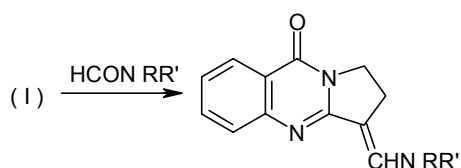


Существование соединения (XXI) в енольной форме обусловлено двумя причинами: во-первых, существованием сопряжения N=C связи с двойной связью с включением свободной электронной пары атома кислорода и, во-вторых, наличием внутримолекулярной Н-связи между атомом N-1 и водородом OH-группы. В CHCl₃, где не происходит разрушения Н-связи, это

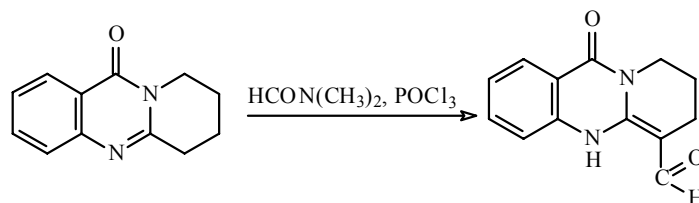
соединение также находится в енольной форме (XXIII), а в спиртовом растворе оно приобретает альдегидную форму (XXIV). В ДМСО или диоксане образование енольной (XXIII) и енаминной (XXV) форм намного предпочтительнее, чем альдегидной.



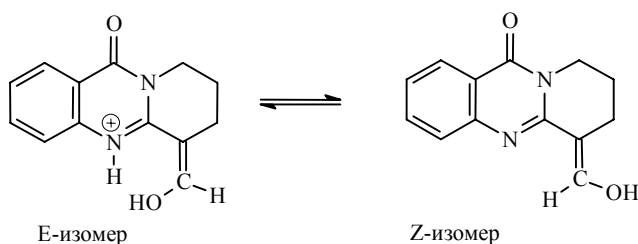
Реакция (I) с другими N,N-дизамещенными формамидами (N-формилпиперидин, -морфолин, N-метил-, -этилформанилиды) протекает аналогичным образом.



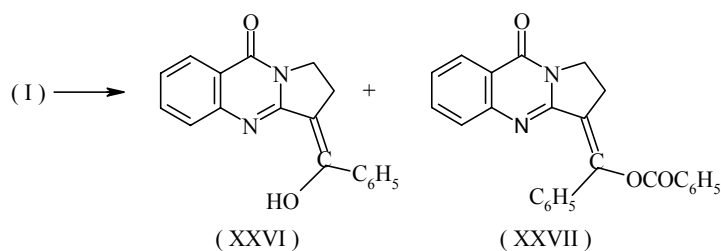
Формилирование (VIII) ДМФА в присутствии POCl_3 идет с образованием енаминной формы.



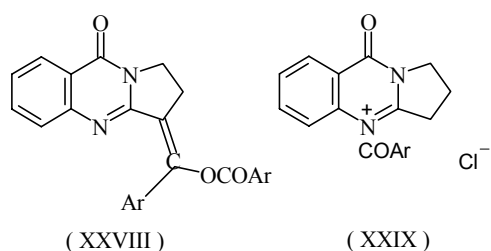
При протонировании (CF_3COOH) это соединение превращается в E- и Z-изомерную смесь енольной формы в соотношении 1:3.



Ацилирование α -углеродного атома (I) было подробно изучено на примере бензоилирования: при соотношении (I) : бензоилхлорид : триэтиламин 1:2:1,3 образуется смесь продуктов моно- (XXVI) и диацилирования (XXVII). Количество α -гидроксibenзилидендезоксивазицинона составляет всего 3,5%. Основным продуктом реакции является α -бензоилоксибензилидендезоксивазицинон. Доля последнего, а также общий выход продуктов реакции повышается при одновременном увеличении количества бензоилхлорида и триэтиламина.

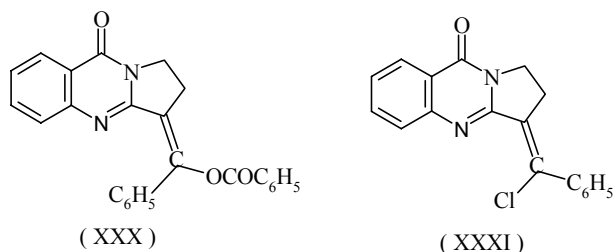


При ацилировании (I) хлорангидридами о-, п-метокси- и п-нитробензойных кислот были получены продукты бис-ацилирования (XXVIII) и частично N¹-ацилирования (XXIX).



5,6,7,8-Тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназolon-4 реагирует с бензоилхлоридом и дает α-бензоил-оксибензилиден-производное (XXX с низким выходом (до 10%).

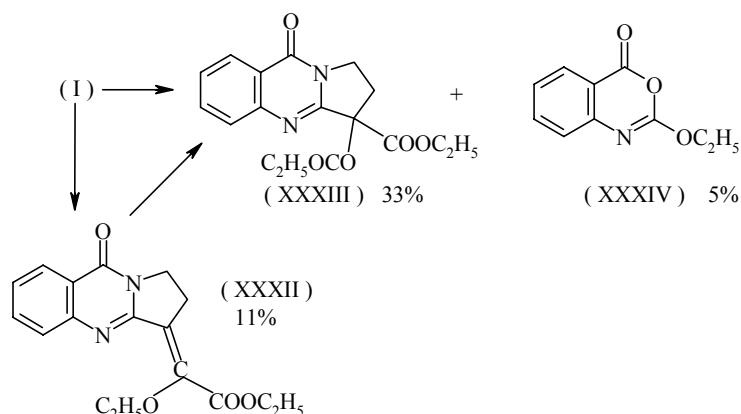
Соединение (I) реагирует с бензоилхлоридом в отсутствии триэтиламина при кипячении в течение 1,5 ч, образуя α-хлорбензилидендезоксивазицинон (XXXI).



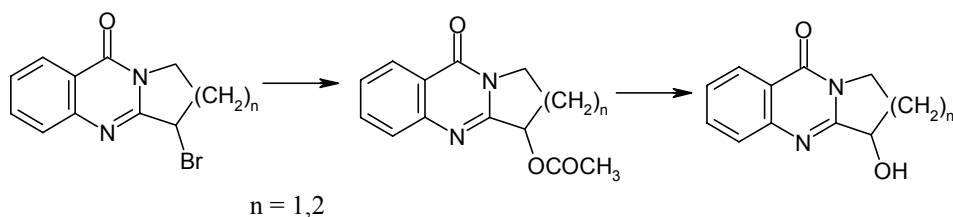
Это же соединение образуется при взаимодействии бензоилхлорида с хлоргидратом (I) в вышеуказанных условиях в течение 5 часов.

Направление реакции (I) с этил- или бутилхлорформиатом зависит от условий ее проведения. Взаимодействие полностью отсутствует в случае хлормуравьиновых эфиров при различных соотношениях смеси растворитель/основание. Однако реакцию удалось провести с чистым этилхлорформиатом в качестве ацилирующего агента. Состав образующихся продуктов зависит от продолжительности реакции. Так, при кипячении смеси реагентов в течение сравнительно малого времени образуется α-этокси-(этоксикарбонилметилен)-(I) (XXXII). Более продолжительное нагревание приводит к образованию смеси α,α-ди(этоксикарбонил)-(I) (XXXIII) и 2-этокси-бензоксазин-3,1-она-4 (XXXIV) в качестве побочного продукта.

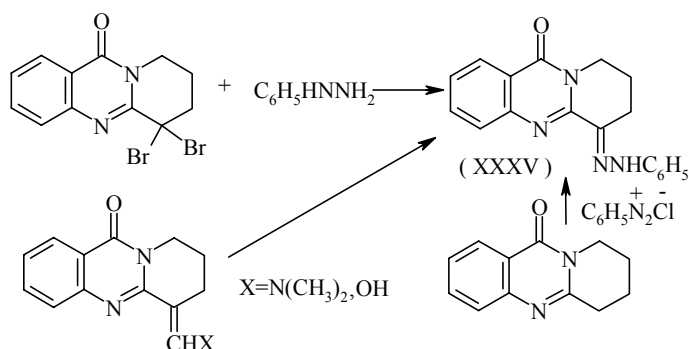
Реакция (I) с бутилхлорформатом приводит к α,α -ди(бутоксикарбонил)- (I)



Функциональные группы у α -углеродного атома в связи с наличием активированной соседней $\text{N}=\text{C}$ -связи легко вступают в различные реакции замещения, присоединения, отщепления и т.д. Так, α -бром-(I) и 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,1-6]хинозолон-4 взаимодействуют с ацетатом натрия и образуют соответствующие α -ацетилоксипроизводные, гидролиз которых дает α -ОН-производные – алкалоид вазицинон ($n=1$) и его шестичленный гомолог.

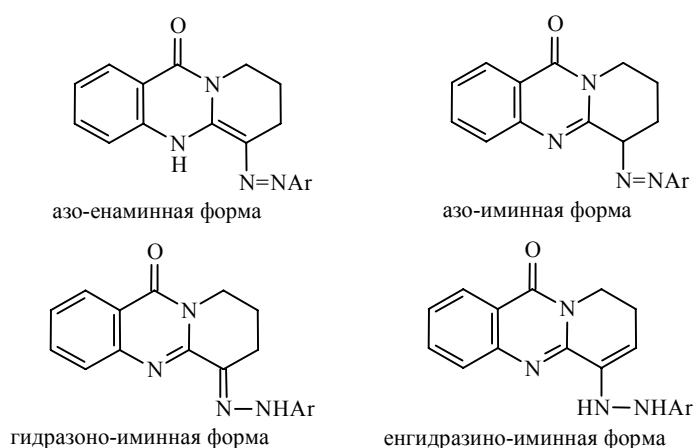


Под действием фенилгидразина нуклеофильному замещению подвергаются также 2 атома брома α,α -дибром-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,1-в]хинозолон-4.

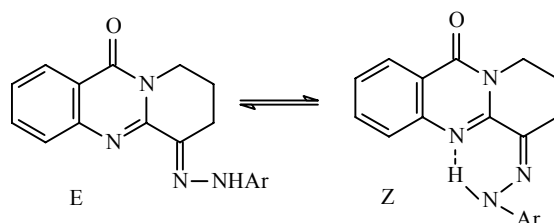


Образующийся фенилгидразон (XXXV) был также получен из 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,1-в]хинозолон-4 (VIII), диметиламинотилиден-, α -формил-, α -карбокси- VIII и фенилдиазоний хлорида.

Исследование структуры этого соединения, а также его аналогов показало, что из четырех возможных таутомерных форм (азо-енаминная, азо-иминная, гидроазоно-иминная, енгидразино-иминная) преобладающей является гидроазоно-иминная.

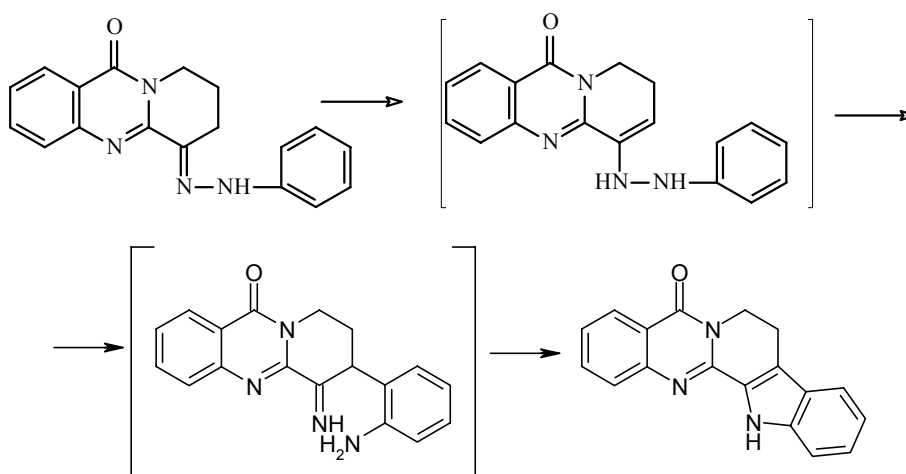


Причем гидразоно-иминный изомер существует в виде двух E и Z форм. На соотношение E/Z изомеров существенное влияние оказывает электронный эффект заместителя у бензольного кольца гидразинного остатка, а также природа растворителя.



Z-изомер является более предпочтительным в растворителях, не разрушающих внутримолекулярную H-связь, и наоборот.

Указанные арилгидразоны типа (XXXV) циклизируются по методу Фишера, приводя к индолахинозалиновым алкалоидам.

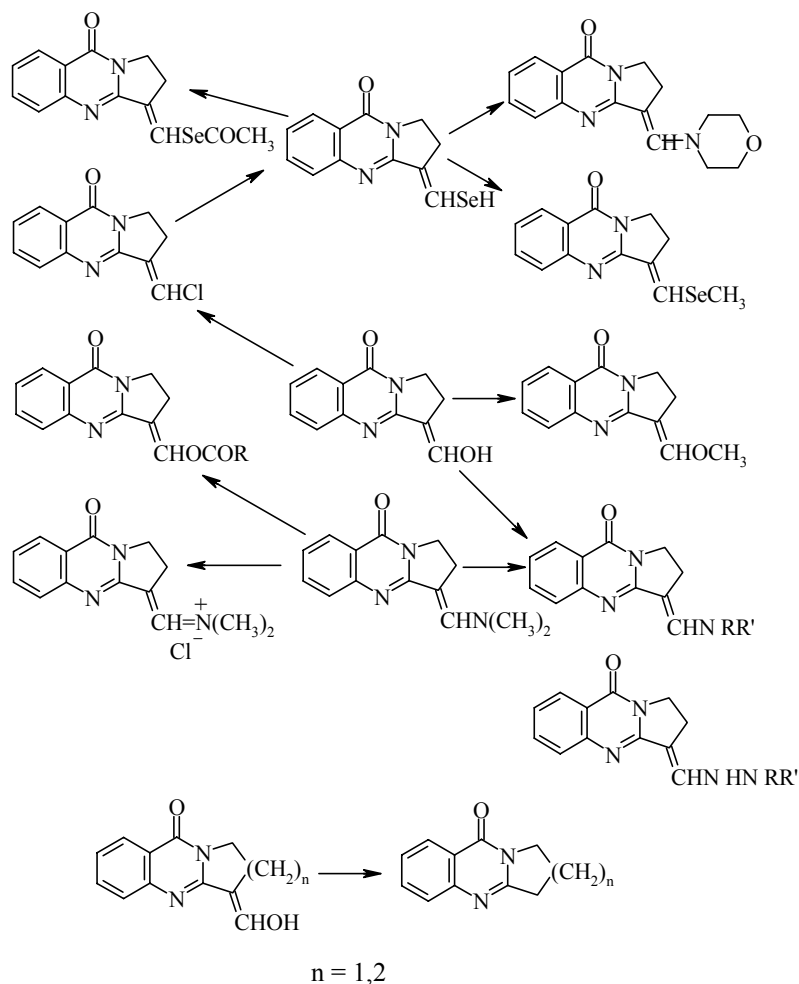


ОН-группа (XXI) также легко вступает в реакции с нуклеофильными реагентами. Так, при обработке тионилхлоридом (XXI) превращается в α -хлорметилиденпроизводное, которое под действием гидроселенида натрия образует α -гидроселенидометилиден-(I). Алкилирование последнего CH_3I протекает по атому селена, аналогично идет и его ацилирование.

Нуклеофильное замещение гидроселенильной группы α -гидро-селенилметилен-(I) изучено на примере морфолина и показано, что оно идет легко при комнатной температуре.

ОН-группа (XXI) легко взаимодействует с аминами, превращаясь в соответствующие аминок-метилен-производные. Алкилирование и ацилирование (XXI) CH_3I идет по атому кислорода.

Гидролиз шестичленного аналога (XXI) 5%-ным водным раствором щелочи сопровождается отщеплением оксиметиленовой группы. Гидролиз последнего соединения идет даже при обработке водным раствором диметиламина.

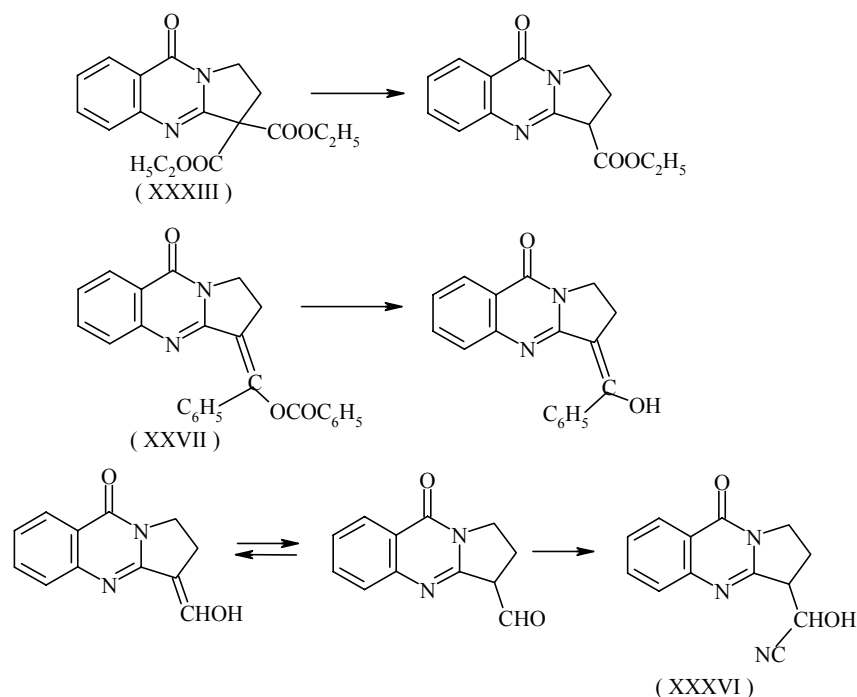


Отщепление этоксикарбонильной группы наблюдается при обработке (XXXIII) газообразным аммиаком в спирте. Отщепление одной бензоильной группы происходит и при гидролизе α -бензилоксибензилиден-I (XXVII) в кислой среде.

(XXI) присоединяет HCN, образуя соответствующий циангидрин(XXXVI).

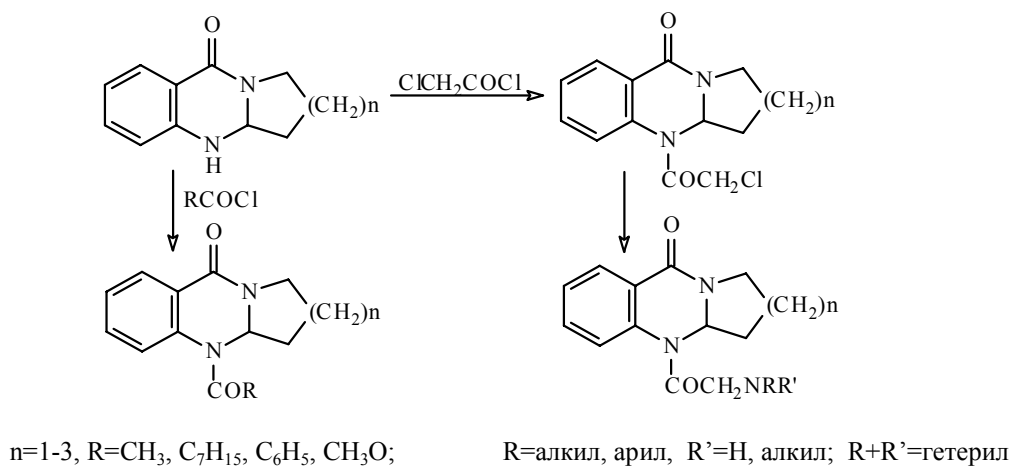
(XXII) легко образует аммониевую соль под действием сухого HCl. Последняя при обработке NH_3 вновь превращается в (XXII). Гидролиз его как в кислой, так и щелочной средах приводит к образованию соединения (I).

При взаимодействии (XXII) с первичными и вторичными аминами происходит переаминирование диметиламиногруппы, а под действием ангидридов кислот образуются их α -ацетил-оксиметилен-производные.

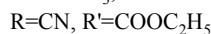
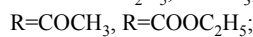
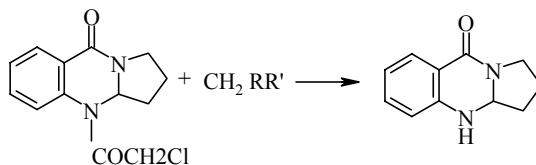


(XXII) присоединяет HCN, превращаясь в соответствующий α -аминонитрил. Бромирование (XXII) идет в α -положение, приводя к α -бром-, α -формилдезоксивазицинону.

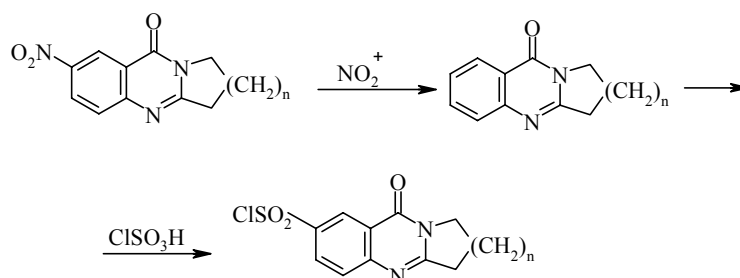
Как уже отмечалось выше, действие NaBH_4 на (I) и (VIII) приводит к избирательному восстановлению $\text{N}=\text{C}$ -связи и образованию 1,2-дигидропроизводных. Полученные соединения легко ацилируются метилхлорформиатом, хлорангидридами кислот, в том числе хлорацетилхлоридом, приводя к N-ацил-1,2-дигидродезоксивазицинонам и их шестичленным аналогам.



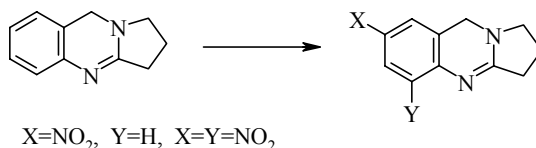
Атом Cl в 1-хлорацетил-1,2-дигидро-(I) и 5,6,7,8-тетрагидро[2,1-b]хиназолоне-4 подвижен и его обмен с нуклеофильными агентами, например, аминами идет гладко с образованием соответствующих аминацил-производных. Под действием же анионов соединений с активированной CH_2 -группой (ацето-, циануксусный и малоновый эфиры, ацетилацетон) происходит (в отличие от аминов) отщепление хлорацетильной группы с образованием соединения (I).



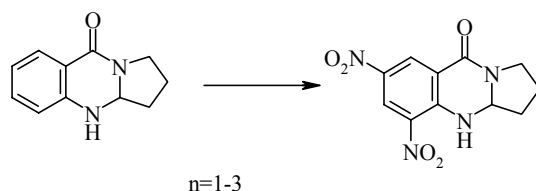
Нитрование и сульфохлорирование (I) и (VIII) идет, как и ожидалось, только в положение 6, и дальнейшего электрофильного замещения не происходит.



Невозможность введения 2-й электрофильной группы в молекулу объясняется относительной низкой нуклеофильностью бензольного кольца под действием двух электроотрицательных групп – карбонильной группы и нитро(хлорсульфо)-группы в положении 6. Действительно, отсутствие одной из них дает возможность провести реакцию электрофильного замещения в обоих (6 и 8) положениях. Так, нитрование дезоксипеганина (II), в котором отсутствует СО-группа, дает 6-нитропроизводное (соотношение хиназолин-нитрующая смесь 1:1) или 6,8-динитро-(II).



Нитрование нитрующей смесью в мягких условиях 1,2-дигидро-(I), в котором также отсутствует дезактивирующая N=C-связь, приводит к 6,8-динитро-1,2-дигидро-(I).



Полученные 6-нитро- и 6-хлорсульфо-(I) оказались удобными исходными соединениями для получения 6-амино-, 6-ацетиламино- производных (I) и (II), а также моно- и диалкиламидов сульфокислот трициклических хиназолиновых алкалоидов.

1. Орехов А.П. *Химия алкалоидов*. М., 1955.
2. Генри Т.А. *Химия растительных алкалоидов*. М., 1956.
3. Юнусов С.Ю. *Алкалоиды*. Ташкент, 1968.
4. Шахидоятов Х.М. *Хиназолон-4 и их биологическая активность*. Ташкент, 1988.

Стратегия синтеза μ -опиоидных агонистов на основе алкалоида тебаина

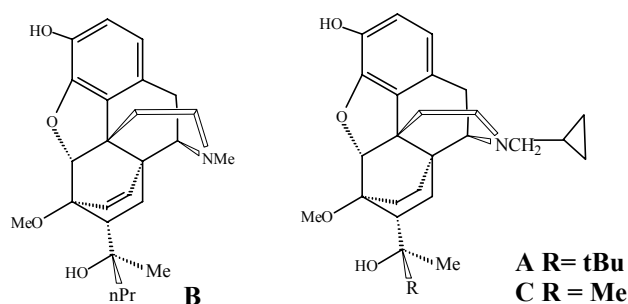
П2

Шульц Э.Э., Толстиков Г.А., Шакиров М.М., Толстикова Т.Г.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

Опиоидные рецепторы участвуют в модуляции ряда физиологических эффектов путем взаимодействия с опиоидными пептидами. Однако с опиоидными рецепторами способны связываться не только эндогенные опиоидные пептиды, но и различные органические молекулы небелковой природы, в частности, алкалоиды морфинавого типа [1]. Орвинолы (А-С) являются наиболее сильными опиоидными лигандами, нашедшими применение в медицине [бупренорфин (А)], а также в ветеринарии [эторфин (В) и дипренорфин (С)] (схема 1). Недавние исследования показали, что соединения с высоким связыванием и селективностью к μ -рецепторам обладают пониженным наркотическим потенциалом и могут быть полезны при лечении опиоидных наркоманий [2]. Для более полной характеристики взаимосвязи “структура-активность” в ряду орвинолов (6,14-этенотоморфинов) синтезированы и исследованы различные группы аналогов бупренорфина [3-7].

Схема 1



Настоящее сообщение обобщает некоторые итоги наших исследований в области синтеза и превращений различных 6,14-этенотоморфинов, содержащих дополнительные, аннелированные по кольцу С, циклические фрагменты.

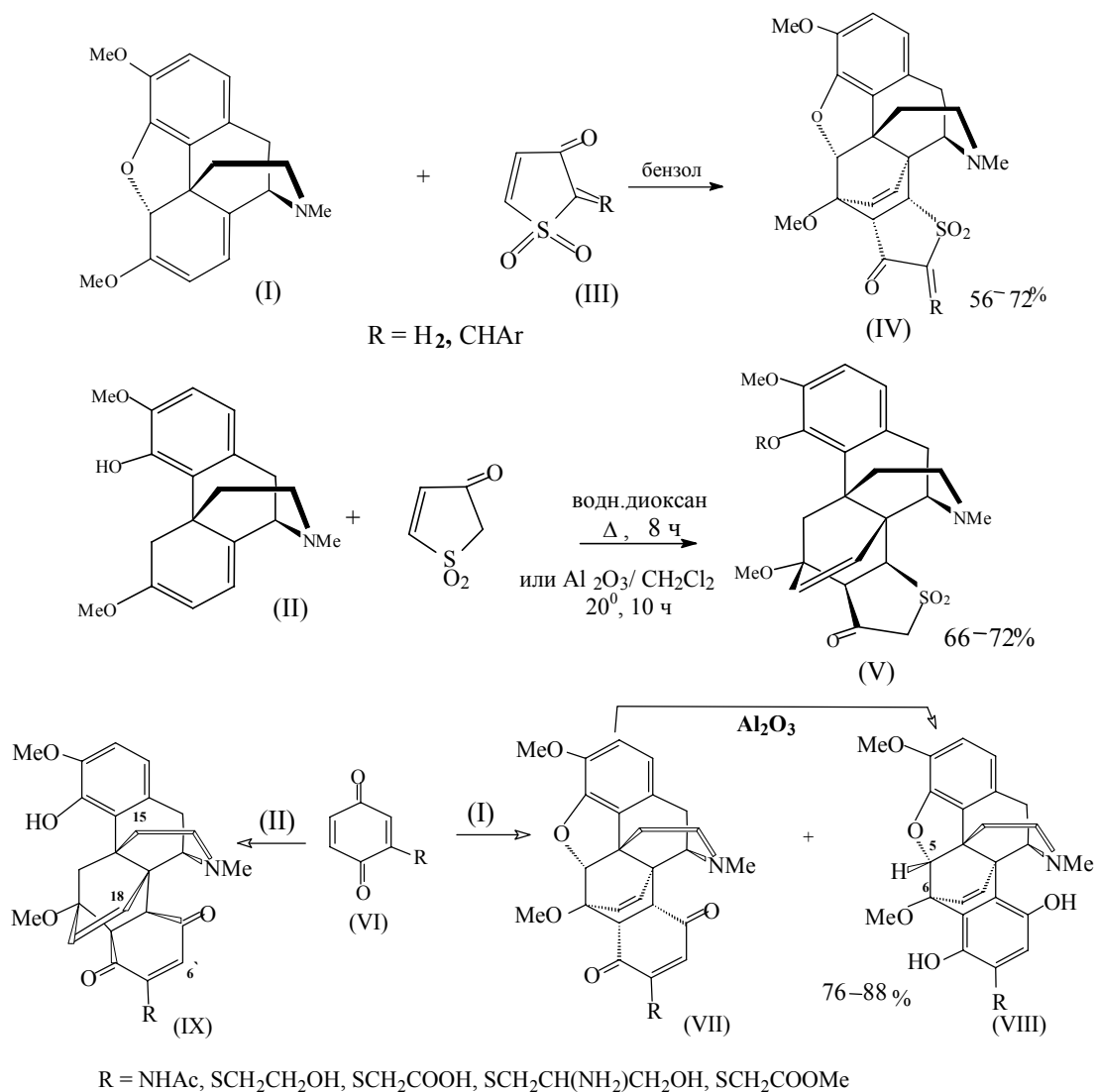
На схеме 2 приведен стереоселективный синтез серосодержащих морфинов. В плане исследования стерической направленности реакции Дильса-Альдера морфинан-6,8-диенов (I,II) мы сравнили результаты циклоприсоединения указанных диенов с 2-тиолен-4-он-1,1-диоксидами (III). Реакция тебаина (I) с диенофилами типа (III) протекает регио- и стереоселективно с образованием продуктов β -атаки диенофила - 7,8-дизамещенных 6 α ,14 α -этенотоморфинов (IV). Структура соединений установлена на основании химических превращений и рентгеноструктурного анализа для аддукта (IVa, R = H₂). Раскрытие 4,5 α -эпоксидного мостика в диене [β -дигидротейбаин (II)] полностью меняет стереоселективность реакции и приводит исключительно к 6 β ,14 β -этенотоморфинам (V).

Серосодержащие бензохиноны (VI), получаемые *in situ* из гидрохинонов под действием окиси серебра, легко реагируют с тебаином, давая смесь аддуктов (VII) и соответствующих гидрохинонов (VIII) с выходом 76-88% (схема 2). Соотношение (VII) и (VIII) в смеси составляет 1:10-12 в каждом случае. Легкость изомеризации соединений (VII) в (VIII) демонстрируется количественным превращением под действием щелочной окиси алюминия в дихлорметане. Региоселективность циклоприсоединения [заместитель в хиноновом фрагменте ориентируется в сторону 6-метокси-группы диена и занимает положение С-(5'')] следует из данных ЯМР-спектров. α -Конфигурация *этен*-мостика в аддуктах (VII) следует из ⁴J константы спин-спинового взаимодействия между протонами H⁵ и H¹⁷ (J 1.17 - 1.31 Гц) (*W*-образное расположение связей).

Дополнительным аргументом является ^1H NOE эффект между H^5 и OH протонами в соединениях (VIII). Указанная структурная направленность характерна для реакции циклоприсоединения 2-ацетида-бензохинона с тебаином. В этом случае в качестве продуктов реакции выделены соединения (VII) и (VIII) с выходом 12 и 80% соответственно.

Реакция хинонов (VI) с β -дигидртебаином (II) протекает с образованием продуктов α -атаки диенофила - $6\beta,14\beta$ -морфинанов (IX) с выходом 49-66%. Образование продуктов α -атаки и указанное расположение заместителя в аддуктах (IX) установлено по наличию NOE-эффекта для β -протона при атоме C-18 на 15β - и $6'\beta$ -протонах.

Схема 2



В реакциях [4+2]-циклоприсоединения тебаина с хризенхиноном (X) или его метиловым эфиром (Xa) мы показали зависимость стерической направленности реакции от полярности растворителя. Во всех случаях из возможных продуктов реакции образуются только два типа соединений (XI, XII) (схема 3). Результаты исследования зависимости выхода продуктов от условий реакции приведены в таблице. В полярном растворителе, способствующем ионизации, ориентация диена и диенофила в переходном состоянии определяется солеобразованием карбоксильной группы в хиноне (X) и аминной функции тебаина (I). В результате соединения

(XII) является основным продуктом. Если указанная реакция проводится в углеводородных растворителях (бензол или толуол) в присутствии молекулярных сит, то основным продуктом является соединение (XI). Можно предположить, что в углеводородных растворителях COOH-группа в хиноне (X) связана внутримолекулярной водородной связью с СО-группой хинона. Подтверждением данного предположения является тот факт, что региоселективность реакции меняется при взаимодействии тебаина с хиноном (Ха). В этом случае соотношение изомеров (XIа, XIIа) практически не зависит от полярности растворителя (табл.). Кроме того, необходимо отметить, что оба изомера являются продуктами β-атаки и содержат гидрохиноновый фрагмент вследствие спонтанной изомеризации ендионов, образующихся в результате реакции. Реакция тебаина с гидрохиноном в присутствии окиси серебра приводит к смеси продуктов (XI, XII). Не исключено, что причиной изменения соотношения региоизомеров является присутствие окиси серебра или элементарного коллоидного серебра.

Схема 3

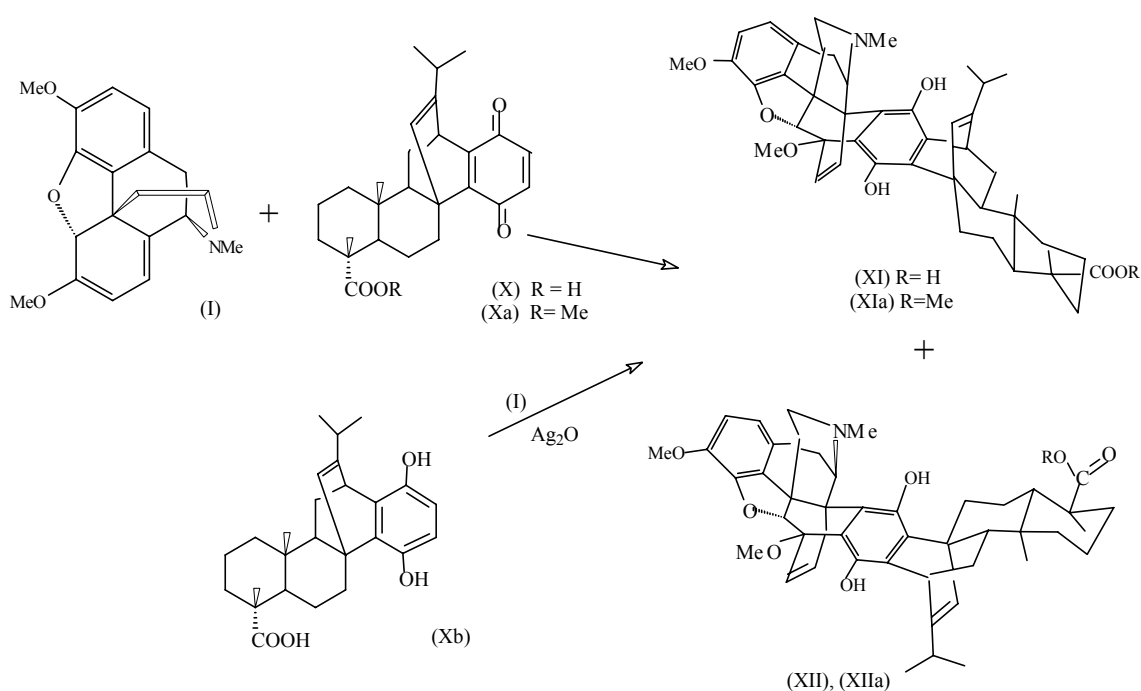
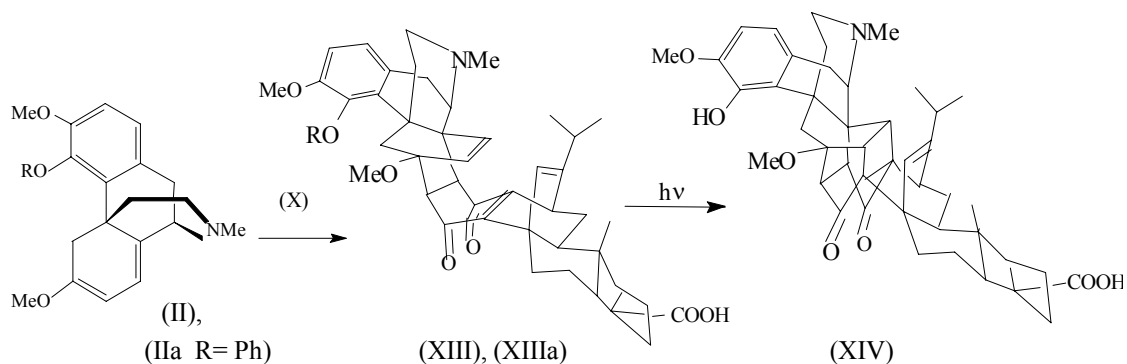


Таблица. Результаты реакции тебаина с хризенхиноном и его производными

Диенофил	Условия реакции	Выход продуктов, %	Соотношение (XI) : (XII)
(X)	водн. диоксан, 100°, 10 ч	88	1 : 8
(X)	бензол, 80°, 15 ч	56	10 : 1
(X)	толуол, 110°, 10 ч	78	12 : 1
(X)	CH ₂ Cl ₂ , 40°, 19 ч	68	12 : 1
(Xa)	водн. диоксан, 100°, 10 ч	77	3 : 5.4
(Xa)	толуол, 110°, 10 ч	70	1 : 2
(Xb)	этанол, 80°, 6 ч	60	1 : 6
(Xb)	бензол, 80°, 6 ч	72	5 : 4

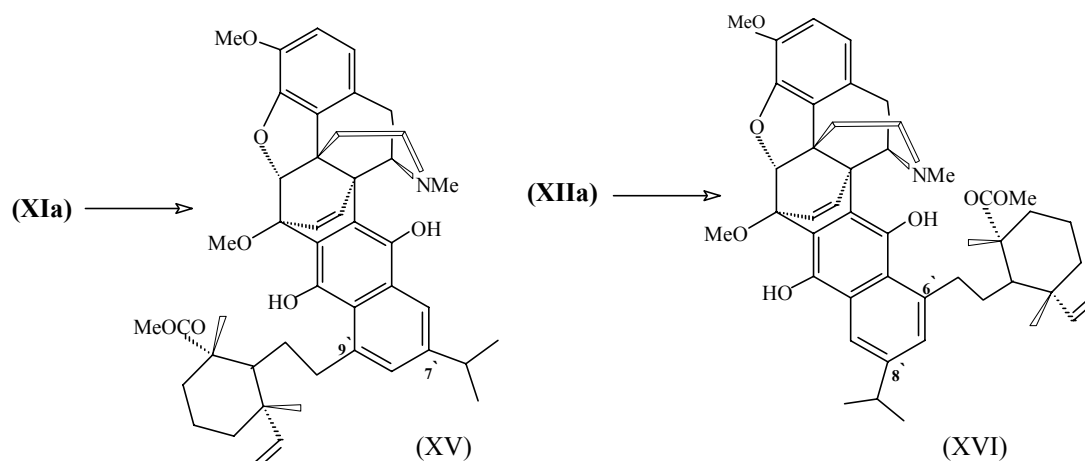
Для реакции β -дигидртебаина (II) и его производного (IIa) с хиноном (X) нами установлено ориентирующее влияние кислородсодержащего заместителя в ароматическом фрагменте. В кипящем бензоле циклоприсоединение приводит к индивидуальным аддуктам α -атаки - соединениям (XIII, R=H) или (XIIIa, R=Ph) (схема 4). Скорость образования продуктов сильно возрастает при нанесении растворов диена и диенофила в хлористом метиле на флорисил. Стерическая направленность циклоприсоединения не меняется и при использовании водного диоксана в качестве растворителя. Кроме того, установлено, что в отличие от аддуктов тебаина в данном случае не происходит изомеризации аддукта в гидрохиноновое производное. Это подтверждается легкостью фотоциклизации полученного аддукта по Куксону [8] при облучении хлороформного раствора соединения с образованием каркасного производного (XIV).

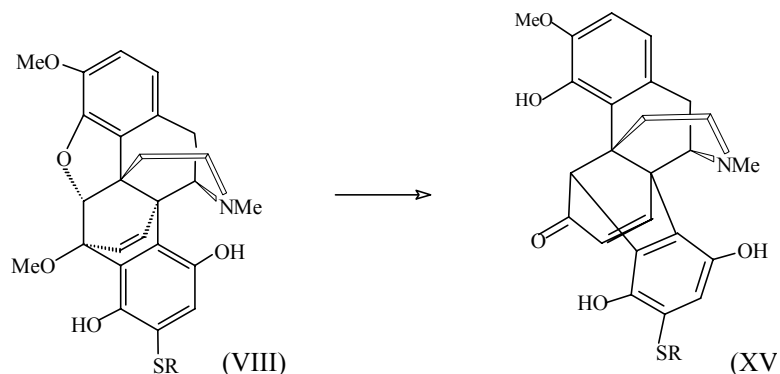
Схема 4



В литературе описаны различные, представляющие интерес перегруппировки тебаиновых аддуктов. Мы изучили некоторые трансформации для подтверждения структуры, а также для получения производных аддуктов. Термическое расщепление аддуктов (XIa, XIIa) протекает путем ретро-реакции в терпеноидном фрагменте с образованием 7',9'- или 6',8'-дизамещенных нафтогидрохиноновых производных тетрагидртебаина (XV, XVI). При непродолжительном нагревании в концентрированной соляной кислоте до 100°C соединения (VIII) претерпевают флавоитебаиновую перегруппировку с образованием 5,14-дизамещенных производных (XVII) (схема 5).

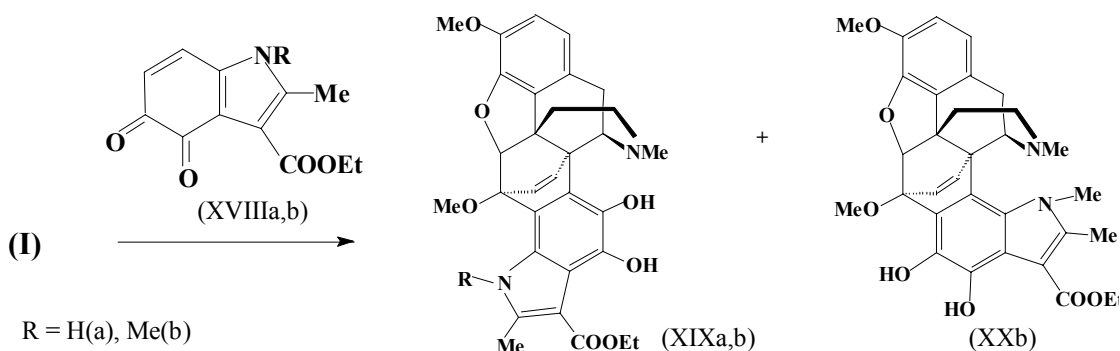
Схема 5





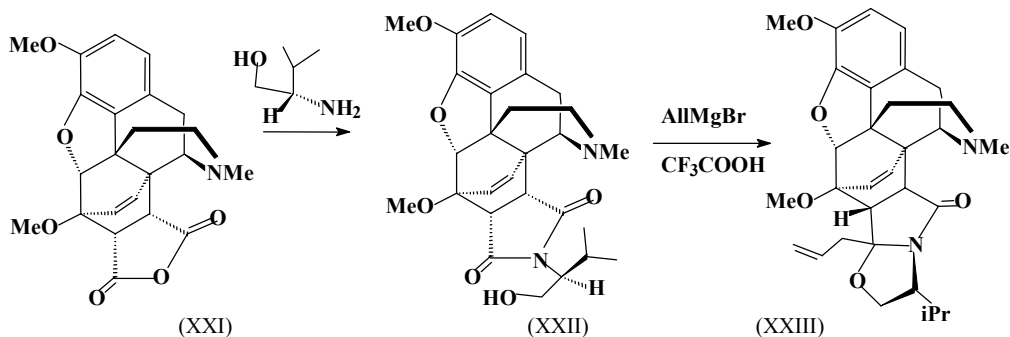
В реакции циклоприсоединения тебаина с 2,3-дизамещенными индолил-4,5-хинонами (XVIIIa,b) получены соединения типа (XIX, XX). Исследована зависимость стерической направленности реакции от природы диенофила. Проведение реакции 1,2-хинона (XVIIIa) с тебаином в водном диоксане приводит к продукту (XIXa). Стереоселективность не проявляется в случае хинона (XVIIIb). Продукты (XIXb, XXb) образуются в соотношении ~3:2 в углеводородных растворителях (бензол или толуол), а также в водном диоксане (выход 75-82%; схема 6).

Схема 6



Предложенный нами подход к синтезу производных тебаина, содержащих бициклический лактамный фрагмент в липофильной области орвиолов, основан на превращениях хорошо известного [9] аддукта тебаина с малеиновым ангидридом - соединения (XXI) (схема 7). Реакцией указанного вещества с (*S*)-валинолом получено сукцинимидное производное (XXII), в результате взаимодействия которого с аллилмагниевым бромидом и последующей кислотнo-катализируемой циклизации промежуточного продукта образуется изоксазолиновое производное (XXIII).

Схема 7



Нами изучена анальгетическая активность ряда синтезированных производных 6,14-эндоэтенотебаина в тестах термического, электроболевого и химического раздражения. Установлено, что анальгетическая активность ряда соединений *in vivo* аналогична морфину (с пролонгированной активностью до 12 ч). Через 10-15 мин после введения наблюдается эффект Штраубе. ED₅₀ для исследованных соединений находится в пределах 0,09-1,50 мг/кг, а для морфина равна 6,0 мг/кг (определены на модели химического раздражения). В отличие от морфина исследуемые соединения не влияют на дыхание, тонус бронхов и частоту сердечных сокращений (в опытах на кроликах и кошках).

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта ИИТАС (грант № 97-12060).

1. H. Schmidhammer, *Progress in Medicinal Chemistry*, **35**, 83 (1998).
2. S.R. Childer, *Curr. Biol.*, **7**, 695 (1997).
3. A. Coop, K. Grivas, S. Husbands, J.W. Lewis, J. Porter, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1689-1692 (1995).
4. U. Pindur, D. Keilhofer, *Lieb. Ann. Chem.*, 947 (1993)
5. J. Marton, Z. Szabo, I. Csorvassy, C. Simon, S. Hosztafi, S. Makleit, *Tetrahedron*, **52**, 2449 (1996).
6. A. Shafiee, M. Amanlou, H. Farsam, A.R. Dehpour, F. Mir-Ershadi, A.R. Mani, *Pharm. Acta Helv.*, **73**, 251 (1999).
7. L. Maat, R.H. Woudenberg, G.J. Meuzelaar, J.M.T. Linders, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 529 (1999).
8. R.C. Cookson, R.R. Hill, J. Hudec, *J. Chem. Soc.*, 3043 (1964).
9. W. Sandermann, *Chem. Ber.*, **71**, 648 (1938).

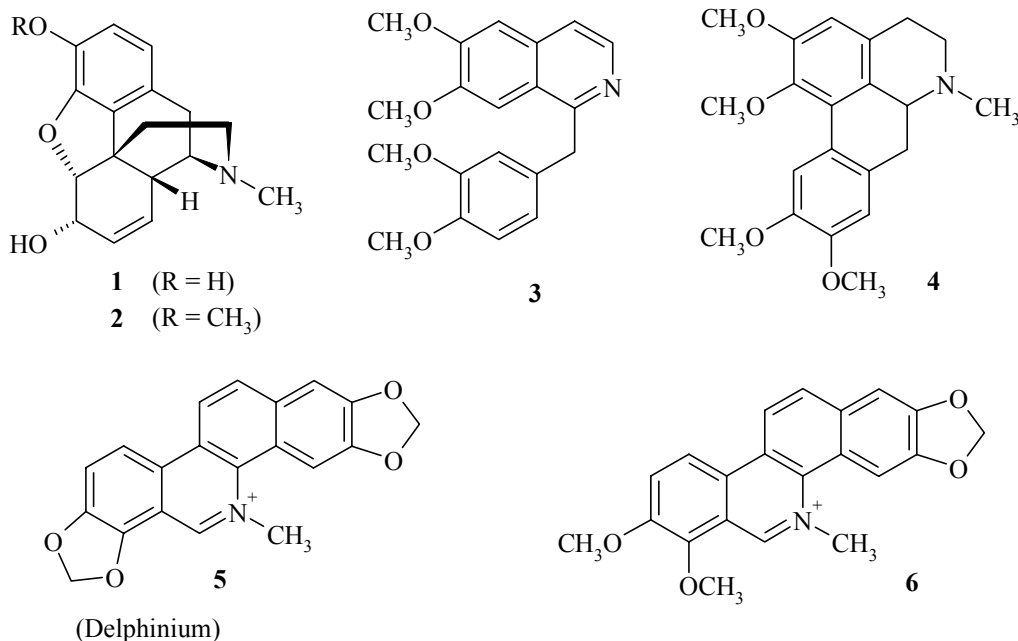
Юнусов М.С.

Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71

Алкалоиды представляют собой азотсодержащие вещества растительного происхождения, обычно основного характера, и не имеют определенной структурной специфики. Именно поэтому они могут относиться к любому классу органических соединений, что и обуславливает их структурное многообразие и распространение в самых различных семействах растений [1,2].

Флора бывшей территории СССР богата алкалоидоносными растениями. Около 500 видов растений, относящихся к более чем 30-ти семействам, являются алкалоидоносными. Общее количество выделенных алкалоидов приближается к 1500. Большинство алкалоидов исследовались фармакологически, и около 50-ти алкалоидов нашли применение в медицинской практике [1,3].

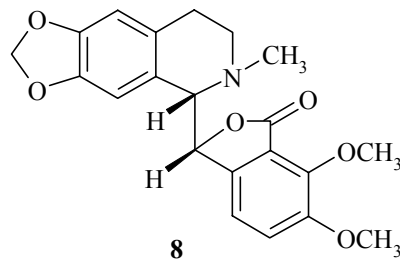
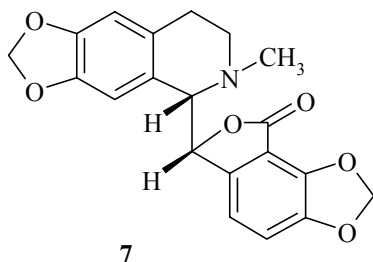
Далеко не все группы алкалоидов одинаково доступны. К наиболее доступным можно отнести алкалоиды растений родов *Vinca* – источник индольных алкалоидов, *Peganum* – источник хиназолиновых алкалоидов, *Datura* – источник тропановых алкалоидов, *Sophora* – источник хинолизидиновых алкалоидов, *Aconitum* и *Delphinium* – источник дитерпеновых алкалоидов. Некоторые представители этих родов уже введены в культуру (*Vinca*, *Datura*, *Sophora*), другие же достаточно легко могут быть введены, например, *Delphinium*.



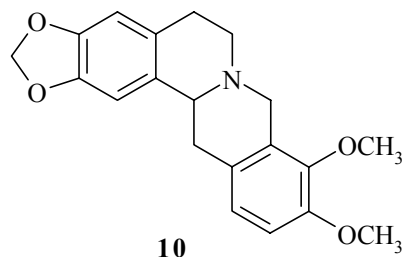
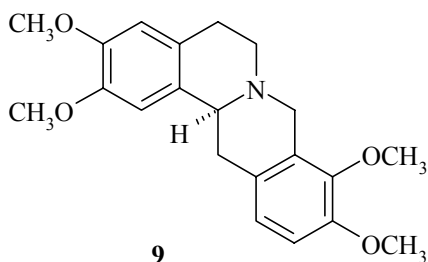
Одним из достаточно изученных и разнообразных является класс изохинолиновых алкалоидов. Среди растений, продуцирующих эти алкалоиды (*Papaver*, *Corydalis*, *Fumaria*, *Glaucium*, *Roemeria*, *Hyoscyamus* и др.), введены в культуру такие растения, как, например, *Papaver somniferum*, *Glaucium flavum*, *Macleaya cordata*, являющиеся источниками вошедших в медицинскую практику морфина (1), кодеина (2), папаверина (3), апорфинового алкалоида

глауцина (4) и бензофенантридиновых алкалоидов сангвинарина (5) и хелеритрина (6). Наиболее характерным для апорфиновых алкалоидов является противокашлевый эффект [3-6], а для бензофенантридиновых алкалоидов характерен широкий спектр антимикробной активности [3,4].

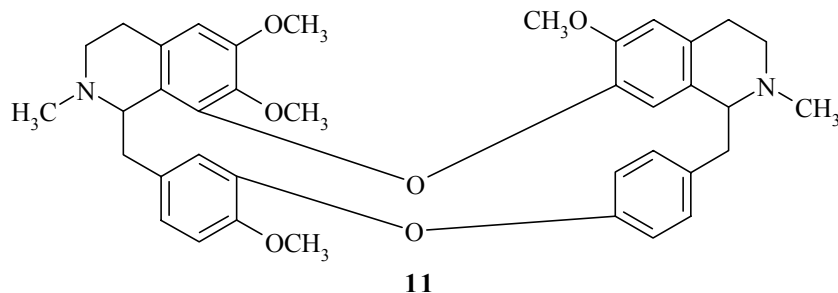
Весьма интересны алкалоиды так называемой фталидизохинолиновой группы. Так, α - β -бикукулин (7) и α - β -гидрастин (8) обладают наркотическим действием и являются analeptиками центральной нервной системы. Оба алкалоида являются медико-биологическими препаратами и применяются для блокады ГАМК-рецепторов [7,8].



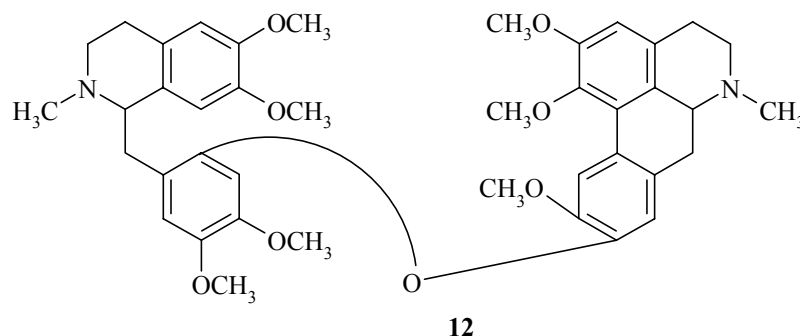
Диизохинолиновые алкалоиды l-тетрагидропальматин (9) и dl-тетрагидроберберин (10) обладают выраженным седативно-транквилизирующим действием. Интересно отметить, что синтетический dl-тетрагидропальматин не уступает по активности природной l-форме. Последняя под названием "Гиндарин" разрешена для применения в медицинской практике [3,4, 9-12].



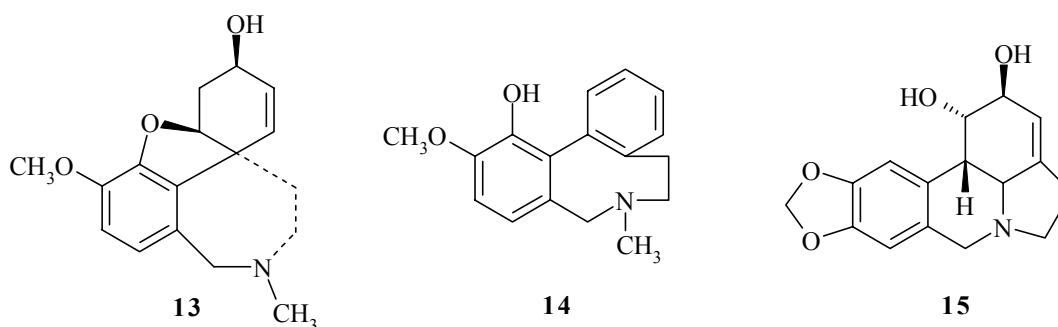
Растения рода *Thalictrum* также являются источниками изохинолиновых алкалоидов, по преимуществу димерных. Следует отметить, что эта особенность характерна для растений, произрастающих в Средней Азии. Однако эти же растения, произрастающие на Дальнем Востоке и в Монголии, в основном содержат мономолекулярные алкалоиды. Димерные формы содержат также растения семейства Berberidaceae (род *Berberis*) и Menispermaceae (род *Menispermum*) [1,13-15]. В качестве составной единицы чаще всего выступают l-бензилизохинолиновые и апорфиновые алкалоиды (как в гидрированной, так и в дегидрированной форме).



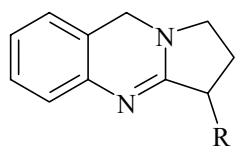
С точки зрения медицины эти алкалоиды интересны как болеутоляющие, противовоспалительные, гипотензивные и противосудорожные средства [3]. Алкалоиды тетрандрин (11) и таликарпин (12) обладают широким спектром противораковой активности [3,16], а первый из них проявляет также туберкулостатическое действие в отношении различных штаммов туберкулезных микобактерий [3,17]. Бис-четвертичные производные многих бис-бензилизохинолиновых алкалоидов обладают выраженной курареподобной активностью [3].



Галантамин (13) – широко известный алкалоид, относящийся к амариллисовым алкалоидам, является активным антихолинэстеразным препаратом. Он применяется при миастении, невритах и болезнях, сопровождающихся нарушением чувствительности и двигательными нарушениями, в восстановительном периоде острого полиомиелита и др. [3,18]. Наиболее удобный источник его получения – надземная часть *Ungernia victoris* в ранней стадии развития [19]. Другой источник его получения – *Galantus woronowii* [20].

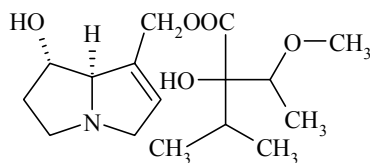


В качестве гипотензивного препарата применяется О-метилапогалантамин (14) [21]. К этой же группе алкалоидов относится ликорин (15) – эффективное отхаркивающее средство при хронических и острых воспалительных процессах в легких и бронхах. В эксперименте ликорин значительно угнетает рост асцитной формы опухоли Эрлиха, саркомы-37, лимфомы NK/Ly, лимфосаркомы Плиеса и перевиваемого альвеолярного рака печени PC/1 крыс [3,22]. Растения *Ungernia severtzovii*, *U. ferganica* и *U. vvedenskyi* могут служить источниками его получения [23]. Дигидроликорин является эффективным антиаритмическим средством [3]. Растение *Reganum harmala* (сем. *Zygophyllaceae*) – типичный алкалоидонос, широко распространенный в Средней Азии и Казахстане [1]. Оно популярно в народной медицине [24] и упоминается уже в трудах Авиценны [25]. Дезоксипеганин (16) и пеганин (17) – основные алкалоиды этого растения – эффективные антихолинэстеразные препараты [3].

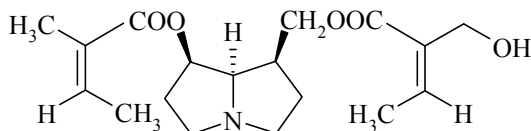


16 (R = OH)

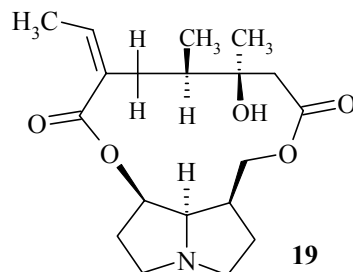
17 (R = H)



18



20

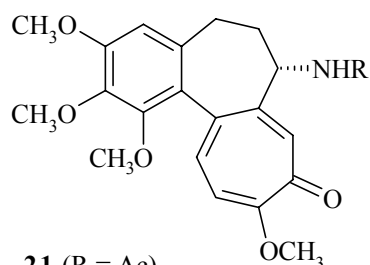


19

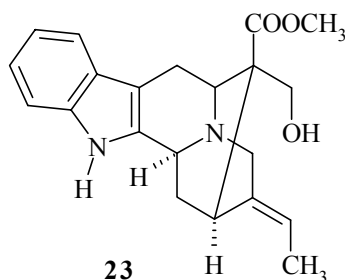
Одной из распространенных групп алкалоидов на территории России, да и во всем мире, являются пирролизидиновые алкалоиды. Их основным источником являются растения семейств Boraginaceae и Compositae, причем содержание алкалоидов в некоторых случаях (*Trachelanthus korolkovii*) может достигать 18% [1]. Специфические алкалоиды найдены в растениях рода *Lolium* сем. Gramineae [1]. Многие пирролизидиновые алкалоиды – высокотоксичные соединения, они поражают центральную нервную систему (по типу энцефалита) и могут вызывать токсический гепатит с асцитом [3,26].

Растения, содержащие пирролизидиновые алкалоиды, засоряют поля, особенно посевы злаковых, и при уборке урожая могут попадать в пищу [3,26]. Наиболее распространенными и опасными в этом отношении являются растения *Heliotropium lasiocarpum* и *Trichodesma incanum* [1]. Пирролизидиновые алкалоиды – сильные основания и зачастую выделяются из растений в N-окисной форме. Последние, как правило, менее токсичны. Один из наиболее распространенных алкалоидов этой группы гелиотрин (18) применяется в экспериментальной медицине для создания модели гепатита и цирроза печени [27]. Платифиллин (19) и саррацин (20) обнаруживаются в некоторых видах растений рода *Senecio* [1] и применяются при спазмах гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, бронхов и кровеносных сосудов [3,28,29].

Колхицин (21) и колхамин (22) – наиболее известные представители трополоновых алкалоидов, которые получают из растения *Colchicum speciosum* (сем. Liliaceae) [1]. Колхицин ранее использовался в медицинской практике для лечения подагры, амилоидоза, цирроза печени, а в биологической практике как полиплоидизирующий агент. Колхамин широко используется в химиотерапии злокачественных опухолей, главным образом для лечения рака кожи [3,30].



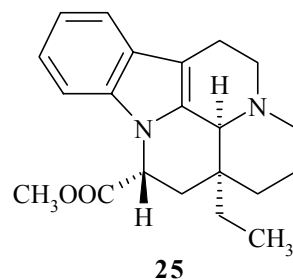
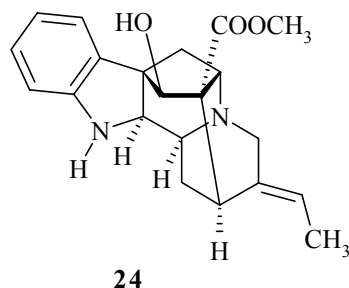
21 (R = Ac)

22 (R = CH₃)

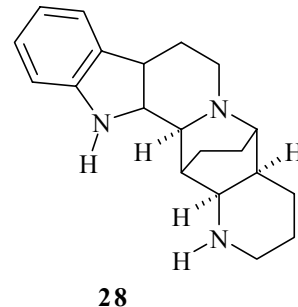
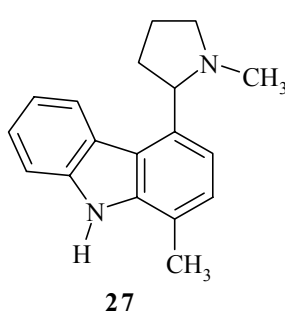
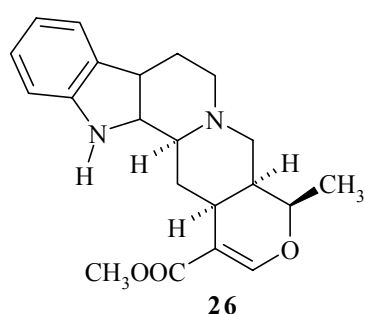
23

Наиболее известные и распространенные источники индольных алкалоидов – растения родов *Vinca* (сем. Apocynaceae), *Nitrraria* (сем. Zygophyllaceae) и *Carex* (сем. Cyperaceae) [1]. Наибольшее

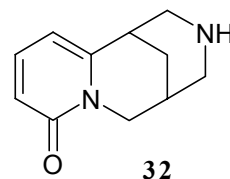
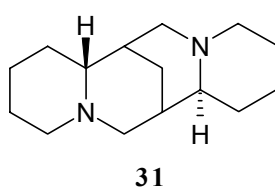
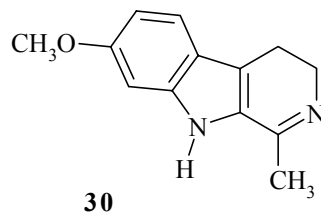
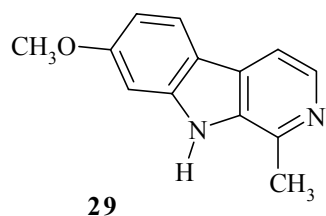
количество работ посвящено алкалоидам растений рода *Vinca*, из которых выделено более 100 алкалоидов, большая их часть изучалась фармакологически [3]. Алкалоиды акуамидин (23), винкарин (24), винкамин (25) обладают выраженным седативным действием и по ряду показателей превосходят аминазин, резерпин и мепротан [3]. Эрвин (26) обладает выраженным антиаритмическим действием, и по некоторым показателям он активнее аймалина [3]. Алкалоид бревиколлин (27) выделен из *Catex brevicollis* и используется в медицинской практике для ускорения родовой деятельности [3,31].



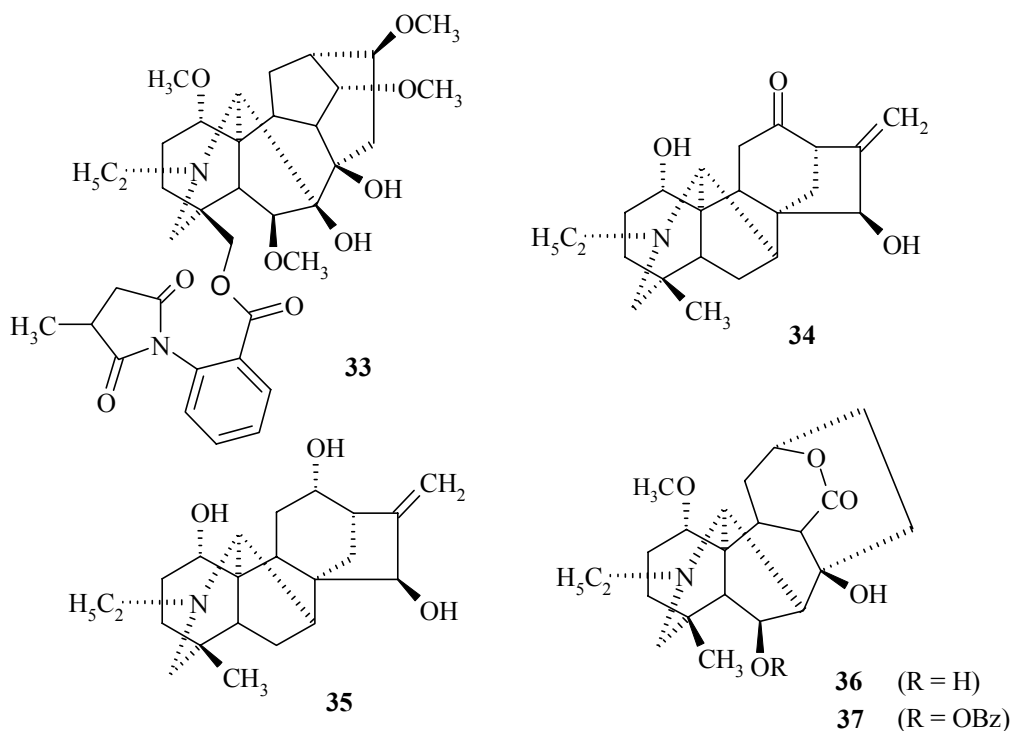
Более 20-ти алкалоидов выделено из растений рода *Nitraria*, и большая их часть представляет собой основания нового типа [1]. Фармакология этой группы алкалоидов изучена недостаточно. Нитрарин (28) обладает гипотензивной, спазмолитической, коронарорасширяющей и антиаритмической активностью [3,32].



Peganum harmala продуцирует два индольных алкалоида – гармин (29) и гармалин (30), которые накапливаются главным образом в семенах и корнях [1]. У гармина наблюдается выраженное влияние на центральную нервную систему, что приводит к развитию значительных психических нарушений [3,33].



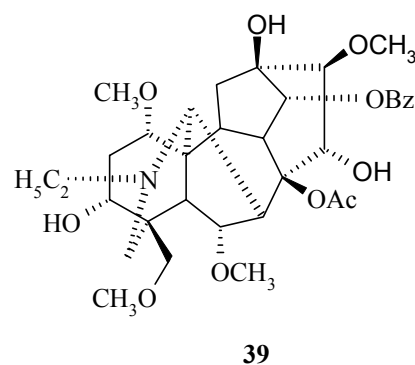
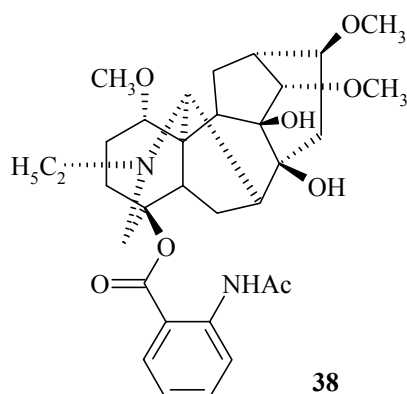
Широко распространены в растительном мире хинолизидиновые алкалоиды, которые достаточно разнообразны в структурном отношении. Наиболее богатые источники алкалоидов этой группы – растения родов *Leontice* (сем. *Berberidaceae*), *Sophora*, *Thermopsis*, *Ammodendron*, *Ammodamnus* (сем. *Fabaceae*) и др. [1]. Алкалоид пахикарпин (d-спартеин) (31), получаемый из *Sophora rachysagra* и некоторых видов *Thermopsis*, используется в клинической практике в качестве стимулятора при слабой родовой деятельности, эффективен для лечения больных с мышечными дистрофиями, облитерирующим эндартериитом, при ганглиолитах, миопатии [3,34]. Наиболее известен в этом ряду, пожалуй, цитизин (32), применяющийся в медицине (цицитон) в качестве дыхательного analeptika [3,4]. В последние годы этот алкалоид привлекает особое внимание биологов и медиков в связи с выявлением у него и его производных ряда интересных свойств. l-Спартеин (31), найденный в *Cyflis zuthenicus*, *Piptanthus nanus*, обладает выраженным инотропным и антиаритмическим действием и рекомендуется при пароксизмальной тахикардии и желудочковой экстрасистолии [3].



Достаточно доступными природными соединениями являются дитерпеновые алкалоиды, основными источниками которых служат растения родов *Aconitum* и *Delphinium* (сем. *Ranunculaceae*) [1]. Алкалоиды этой группы широко используются в восточной медицине, однако в официальной медицине лекарственные препараты на их основе используются весьма редко [2,35]. Некоторые представители этой группы обладают выраженным курареподобным действием, а алкалоид метилликаконитин (33), один из наиболее распространенных в этой группе алкалоидов, под названием "мелликтин" применяется в медицинской практике [36].

Зонгорин (34) выделяется из *Aconitum soongoricum* и некоторых других видов *Aconitum* [1,37]. Он проявляет свойства, характерные для типичных антидепрессантов [38]. Зонгорин и часто сопутствующий ему алкалоид напеллин (35) проявляют выраженное антиаритмическое действие на различных экспериментальных моделях аритмии. По противофибрилляторной активности и широте терапевтического действия l-бензоилнапеллин превосходит применяемые в

медицинской практике противоаритмические средства [3]. Эффективными антиаритмическими средствами оказались и алкалоиды гетератизин (36), бензоилгетератизин (37), лаппаконитин (38) [3,41]. Последний получается из широко распространенных растений *Aconitum septentrionale*, *A.leucostomum* и *A.orientale* [1,39,40] и с 1987 г. применяется в медицинской практике под названием "аллапинин". Аконитин (39) – наиболее известный дитерпеновый алкалоид, широко применяется для создания экспериментальной модели аритмии [3].



1. С.Ю. Юнусов, *Алкалоиды*, Ташкент, Фан, 1981, с. 418; С.Ю. Юнусов, *Алкалоиды*, (приложение) Ташкент, Фан, 1984, с. 128; С.Ю. Юнусов, *Алкалоиды*, (приложение 2) Ташкент, Фан, 1989, с. 92; Р. Шакиров, Р.В. Тележенецкая, И.А. Бессонова и др., *Химия природ. соедин.*, №1, 118 (1996); Р. Шакиров, Р.В. Тележенецкая, И.А. Бессонова и др., *Химия природ. соедин.*, №2, 244 (1996); Р. Шакиров, Р.В. Тележенецкая, И.А. Бессонова и др., *Химия природ. соедин.*, №3, 410 (1996); Р. Шакиров, Р.В. Тележенецкая, И.А. Бессонова и др., *Химия природ. соедин.*, №4, 615 (1996); Р. Шакиров, Р.В. Тележенецкая, И.А. Бессонова и др., *Химия природ. соедин.*, №5, 761 (1996).
2. S.V. Pelletier (Ed.), *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, New York Chichester Brisban Toronto Singapore, J. Wiley, **1**, 1983, p. 153.
3. Ф.С. Садритдинов, А.Г. Курмуков, *Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине*, Ташкент, Медицина, 1980.
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Москва, Медицина, 1986.
5. Ф. М. Меликов, С. А. Реккандт, О. Н. Денисенко, *Исследование фармакологических свойств дицентрина гидрохлорида*, Деп. ВИНТИ, № 8222-13, Москва, 1985.
6. И.А. Исраилов, Ф.М. Меликов, Д.А. Муравьева, *Химия природ. соедин.* №1, 79 (1984).
7. И. Хамдамов, *Фармакология алкалоидов и их производных*, Ташкент, Фан, 1972, с. 139; И. Хамдамов, Ф.С. Садритдинов, *ДАН Уз ССР*, № 2, 58 (1972).
8. В.К. Верещагин, О.Н. Денисенко, М.Д. Гаевый, *Фармакологические исследования некоторых аналогов специфических блокаторов ГАМК-рецепторов бикикулина*, Деп. ВИНТИ, № 6283-B89, Москва, 1989; А.Е. Валеев, Н.И. Черневская, Ф.Н. Джахангиров и др., *Нейрофизиология*, **20**, № 6, 820 (1980); И. Хамдамов, Ф.С. Садритдинов, *ДАН Уз ССР*, № 2, 58 (1972); Ф.С. Садритдинов, *ДАН Уз ССР*, 29 (1983).
9. З.Я. Ковалева, М.Н. Коновалов, *Труды 1-го Моск. мед. ин-та*, Москва, вып.25, 1963, с. 455; А. И. Баньковский, *Лекарственные растения*, Москва, 1969, с. 5.
10. В.И. Виноградова, М.С. Юнусов, Ж. Режепов, Ф.С. Садритдинов, *Хим-фармцевт. журн.*, 44, (1983).

11. В.И. Виноградова, М.С. Юнусов, И. Хамдамов, Ф.С. Садритдинов, *Химия природ. соедин.* 343 (1979).
12. Л.П. Найдович, Д.А. Фесенко, Б.К. Ростоцкий, *Химия природ. соедин.* 775 (1970).
13. С.Ю. Юнусов, Н.Н. Прогрессов, *ДАН УзССР*, № 6, 14 (1948).
14. М.В. Тележнецкая, *Итоги исследования алкалоидоносных растений*, Ташкент, Фан, 1993, с. 190.
15. Д. Умарова, С.Х. Маех, С.Ю. Юнусов и др. *Химия природ. соедин.*, 788 (1976).
16. M.S. Kupchan, *J. Pharmac. Sci.*, № 4, 580 (1965); M.S. Kupchan, K.K. Chakravarti and M. Yokayama, *J. Pharmac. Sci.*, № 10, 985 (1963); R.A. Hahn, J.W. Nelson, A. Tue, J.L. Beal, *J. Pharmac. Sci.*, № 5, 466 (1966).
17. С.А. Вичканова, Л.В. Макарова, Л.Ф. Соловьева, *Фармакология и токсикология*, № 1, 74 (1973).
18. М.Д. Машковский, Р.П. Кругликова-Львова, *Фармакология и токсикология*, № 6, 27 (1951). Н.А. Щенк, М.Б. Эйдинова, И.М. Митбрэйт, *Фармакология и токсикология*, № 4, 36 (1956).
19. А. Абдусаматов, С.А. Хамидходжаев, С.Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 60 (1971).
20. Н.Ф. Проскурнина, А.П. Яковлева, *ЖОХ*, 172 (1956).
21. Х.Н. Алиев, И.К. Камилов, У.Б. Закиров, *Фармакология алкалоидов*, Ташкент, Фан, 1965, 264; У.Б. Закиров, *Мед. журн. Узбекистана*, № 12, 80 (1969).
22. Н.В. Абдумаликова, У.Б. Закиров, И.К. Камилов, *Фармакология алкалоидов*, Ташкент, Фан, 1965, с. 232.
23. С.А. Хамидходжаев, Е.Е. Короткова, *Раст. ресурсы*, № 1, 78 (1975); С.А. Хамидходжаев, *Дикорастущие лекарственные растения Узбекистана и их ресурсы*, Ташкент, Фан, 1977, с. 65.
24. В.П. Махлюк, *Лекарственные растения в народной медицине*, Саратов, 1967, с. 455.
25. Абу Али ибн Сина, *Канон врачебной науки*, Ташкент, кн. 2, 1956.
26. L.V. Bull, and A.T. Dick, *J. Pathol. Bacteriol.*, 2 483, (1959); В.М. Мальцев, *Патол. физиология и эксперим. терапия*, № 2, 53 (1971); Ф.С. Садритдинов, *Фармакология природных соединений*, Ташкент, Фан, 1971.
27. R. Mattocks, *Nature*, 723 (1968).
28. Е.А. Бардин, *Здравоохранение Белоруссии*, № 11, 38 (1962).
29. Г.Н. Паршин, *Новые лекарственные средства*, Москва, 1963, вып. 6, с. 123.
30. Е.М. Вермель, А. Кругляк, *Вопр. онкологии*, № 9, 9 (1962).
31. М.Н. Коновалов, Н.А. Чернявская, Г.П. Меньшикова, О.Н. Широкинская, *Бревиколлин*, Кишинев, 1969, с. 81; А.Д. Турова, А.И. Лесков, А.И. Метрофанов, П.И. Сезов, *Бревиколлин*, Кишинев, 1969, с. 69.
32. А.А. Вахабов, Ш.Р. Алиев, *Фармакология природных соединений*, Ташкент, Фан, 1979, с. 8.
33. Г.И. Мильштейн, Л.И. Спивак, *Психотомиметики*, Ленинград, 1971; J.A. Fuentes and V.G. Longo, *Neuropharmacology*, N 1, 15 (1971).
34. М.И. Анисимова, *Акушерство и гинекология*, № 4, 34 (1953); Ю.Ю. Бобик, *Фармакология и токсикология*, № 1, 64 (1958); Н.А. Крышова, *Фармакология и токсикология*, № 2, 32 (1952).
35. S.V. Pellitier, *Nat. Prod. Rep.*, N 3, 451 (1968); M.S. Yunusov, *Nat. Prod. Rep.*, N 8, 499 (1991); M.S. Yunusov, *Nat. Prod. Rep.*, N 10, 471 (1993).
36. П.М. Дозорцева, *Мед. пром-ть СССР*, № 11, 54 (1958); Л.Г. Кабелянская, *Фармакология и токсикология*, № 1, 38 (1959); Л.Г. Столярова, *Невропатология, и психиатрия*, № 2, 203 (1959).
37. Ц. Жапова, Л.Д. Модонова, А.А. Семенова, *Химия природ. соедин.*, 382 (1986).
38. Ф.Н. Джахангиров, Ф.С. Садритдинов, *Дан Уз ССР*, № 3, 39 (1973); Ф.Н. Джахангиров, Н.Т. Туляганов, Ф.С. Садритдинов, *Фармакология алкалоидов и их производных*, Ташкент, Фан, 1972, с. 146.
39. С.К. Усманова, В.А. Тельнов, М.С. Юнусов и др., *Химия природ. соедин.*, 879 (1987).
40. М.Г. Жамиерашвили, В.А. Тельнов, М.С. Юнусов и др., *Химия природ. соедин.*, 805 (1980).
41. Ф.Н. Джахангиров, Ф.С. Садритдинов, *ДАН УзССР*, № 2, 46 (1985); № 7, 47 (1985); Н.А. Мазур, Л.А. Иванов, Т.С. Павлов, *Бюлл. Вес. кардиол. науч. центра АМН СССР*, № 2, 30 (1986); С.Ф. Соколов, Г.Н. Алиханов, С.Г. Голицин и др., *Кардиология*, № 2, 46 (1988); А.Е. Валеев, А.Н. Верхратский, Ф.Н. Джахангиров, *Нейрофизиология*, № 2, 201 (1990).

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Развитие методов гетероциклизации алкениланилинов

Абдрахманов И.Б., Гатауллин Р.Р.,
Афонькин И.С., Миннигулов Ф.Ф.

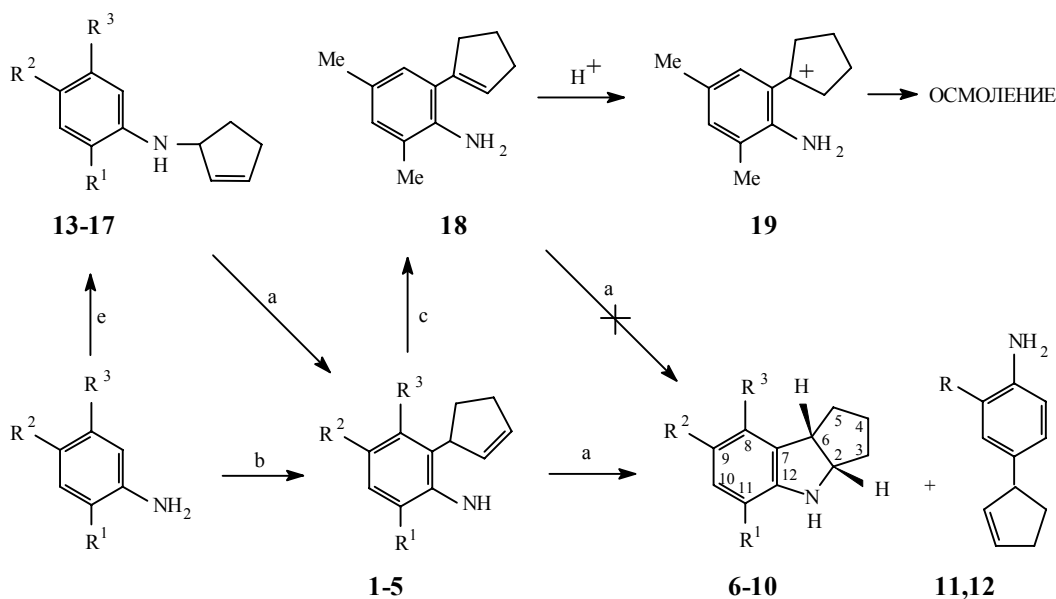
Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71

Развитие новых синтетических методов органической химии, в частности, использование перегруппировки N-аллиланилинов или никельорганических производных галогеналкенов сделало доступными перспективные для синтеза азотсодержащих гетероциклов *орто*-алкенилариламины. Гетероциклизация соединений этого ряда осуществляется под действием электрофильных реагентов, металлокомплексных катализаторов, ультрафиолетового облучения. Недавно нами показано протекание гетероциклизации *орто*-алкениланилинов под действием кислот Льюиса и Бренстеда, а также при озонолитическом расщеплении двойной связи аллильного заместителя. Общим для всех изученных случаев этих превращений является образование гетероциклических систем индольного и хинолинового типа. Причем в каждом конкретном случае направление реакции зависит от строения алкенильного радикала, наличия заместителей в ароматическом кольце и при атоме азота и условий синтеза. Так, гетероциклизация алкениланилинов в условиях озонирования, а также при УФ-облучении протекает исключительно с образованием индольных структур, тогда как при металлокомплексном катализе образуется смесь индольных и хинолиновых производных, соотношение которых существенно зависит от замещенности амина. По нашему мнению, возможности методов гетероциклизации алкениланилинов далеко не исчерпаны, и разработка новых способов проведения этого процесса представляется актуальной. В результате комплексных исследований нами были предложены новые способы получения уже указанных типов гетероциклов, а также гетероциклов бензоксазинового, хиназолинового и изохинолинового рядов.

Характерным в исследуемых превращениях является тот факт, что в зависимости от аллильной или винильной природы двойной связи алкенильного заместителя циклизация протекает по 5-*экзо*-, 6-*эндо*- или 6-*экзо*-направлениям.

Термическая внутримолекулярная циклизация хлористоводородных солей *орто*-(циклопент-2-енил)анилинов

Нагревание при 200-220°C гидрохлоридов *орто*-циклопентенилариламинов **1-5** приводит к образованию индолинов **6-10** и (в качестве минорных продуктов реакции) *пара*-продуктов, из которых выделены и идентифицированы **9** и **10** (выходы ~12%; схема 1). Проведенные ранее исследования циклизации аллиланилинов при термоллизе их хлористоводородных солей показывали образование индолов и индолинов одновременно. В случае циклопентенильного радикала индол в реакционной смеси нами не обнаружен.

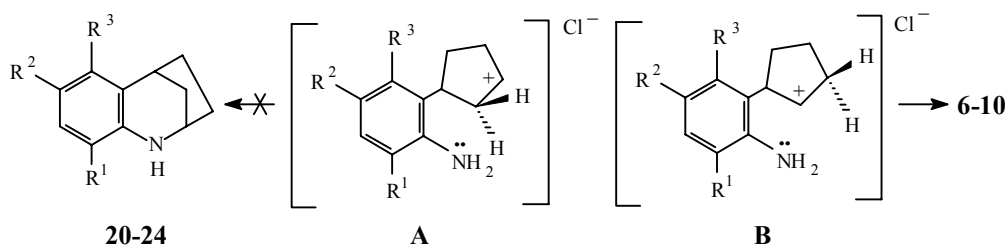


$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ (**1, 6, 11, 13**); $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ (**2, 7, 12, 14**); $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{H}$ (**3, 8, 14, 18, 19**); $\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ (**4, 9, 16**); $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$ (**5, 10, 17**).

Реагенты и условия: а. 1) HCl (газ)/гексан, 20°C ; 2) избыток соответствующего анилина, $200-220^\circ\text{C}$, 9-10 ч; б. 1-хлорциклопент-2-ен, 140°C ; с. KOH , $300-310^\circ\text{C}$, 45 мин.; е. 1-хлорциклопент-2-ен, Et_3N .

При циклизации алкенилариламинов **1-5** в индолины **6-10** в жестких условиях в результате термолитического распада хлористоводородной соли возможно протонирование двойной связи цикlopентенильного звена и внутримолекулярная нуклеофильная атака атомом азота образующегося карбокатиона (схема 2). Установлено, что из двух вероятных направлений образования связи C-N (схема 2, интермедиат А или В), дающих хинолиновую **20-24** или индолиновую **6-10** структуры, реализуется последнее.

Схема 2



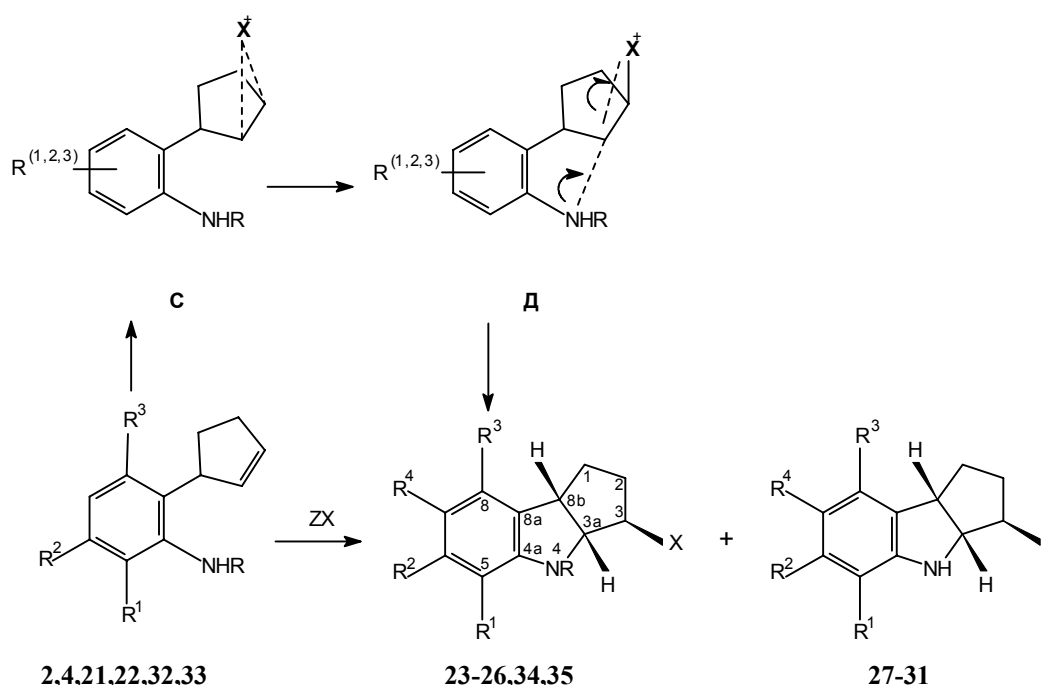
Соединение **18**, полученное нагреванием ариламина **3** с KOH при 300°C , протонируется в этих условиях с образованием карбокатиона **19**, и поэтому циклизации в индолин не происходит. При нагревании анилина **18** в условиях эксперимента наблюдается исчезновение этого вещества без образования индолина **8**.

Взаимодействие *орто*-(циклопент-2-енил)анилинов с йодом или N-бромсукцинимидом как удобный способ получения 3-галогензамещенных циклопент[b]индолов

Индольные производные [b] структуры в природе довольно распространены и встречаются в составе некоторых алкалоидов. В этой связи галогенциклизация *орто*-(циклопент-2'-енил)анилинов могла бы существенно облегчить задачу получения индолинов с заместителями в боковой цепи. Поэтому нами исследована галогенциклизация циклопентениланилинов.

Так, взаимодействие аминов **2**, **4**, **21**, **22** с I_2 в различных растворителях приводит к 3-йод-1,2,3,3a,4,8b-гексагидроциклопент[b]индолам **23-26** с выходами 85-88% (схема 4). Доля 3,5-дийодиндолинов **27-31** колеблется в пределах 0,5-7%. Зависимость протекания реакции от растворителя изучалась на примере амина **2**. В экспериментах, проведенных в высокополярных растворителях, таких как ацетонитрил или этанол, отмечается значительное увеличение времени превращения вещества **2** в продукт реакции **23**. Причем в этом случае не удавалось добиться полной конверсии амина **2** в индолин **23** без дополнительного добавления I_2 , и после завершения циклизации в этих условиях доля дийодида **27** в реакционной смеси становится значительной (до 6-7%).

Схема 3



$R=H$, $ZX=I_2$, $X=I$

$R^1=Me$, $R^2=R^3=H$ (2)	$R^1=Me$, $R^2=R^3=H$ (23)	$R^1=Me$, $R^2=R^3=H$, $R^4=I$ (27)
$R^1=OMe$, $R^2=R^3=H$ (4)	$R^1=OMe$, $R^2=R^3=H$ (24)	$R^2=Me$, $R^1=R^3=H$, $R^4=I$ (28)
$R^3=Me$, $R^1=R^2=H$ (21)	$R^3=Me$, $R^2=R^2=H$ (25)	$R^3=Me$, $R^1=R^2=H$, $R^4=I$ (29)
$R^3=Me$, $R^1=R^2=H$ (22)	$R^2=Me$, $R^1=R^2=H$ (26)	$R^2=Me$, $R^3=R^4=H$, $R^1=I$ (30)
		$R^3=Me$, $R^2=R^4=H$, $R^1=I$ (31)

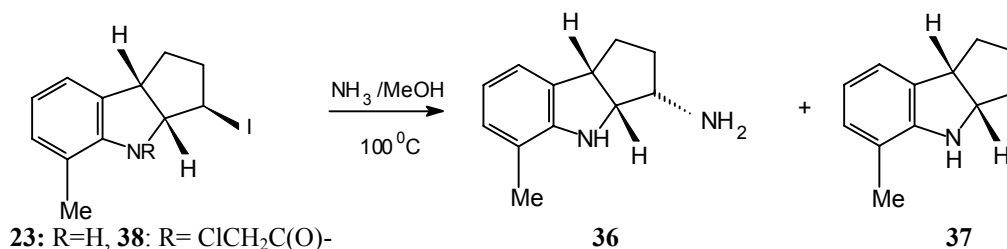
$R=Ac$, $ZX=NBS$, $X=Br$, $R^1=Me$, $R^2=R^3=H$ (**32,34**), $R^1=OMe$, $R^2=R^3=H$ (**33,35**)

В связи с отсутствием *стерео*- или *регио*-изомеров индолинов **23-26** можно предполагать, что здесь реализуется следующий механизм галогенциклизации. Образующийся в результате взаимодействия аминов **2,4,21,22** с I_2 комплекс **C** через переходное состояние **D** циклизуется в

индолины **23-26** (схема 4). Этот же механизм остается справедливым и для циклизации N-ацетильных производных **32,33** при действии N-бромсукцинимид (схема 4) в N-ацетил-индолины **34,35**. Если при циклизации ариламина **2** образуется только один возможный диодид **27**, то в случае взаимодействия 3-метил-6-(циклопент-2- (22) или 3-метил-2-(циклопент-2-енил) анилина (**21**) с I_2 в CCl_4 наблюдается образование двух изомерных диодидов: продуктов иодирования **28** или **29** в *para*-положение и соответственно продуктов иодирования по углеродному атому C(5) в соединениях **30** или **31** с выходами 0,3-1%.

При нагревании в автоклаве в среде метанольного раствора NH_3 гетероцикл **23** дает 3-аминоиндол **36** с выходом 83% и в следовых количествах индол **37** (схема 5). Выдерживание в этих условиях N-хлорацетил-3-иод-5-метил-1,2,3,3a,4,8b-гексагидроциклопент[б]индола **38**, синтезированного из индолина **23** и хлорацетилхлорида, получены также аминоиндолин **36** и соединение **37** (выходы 81% и 8% соответственно).

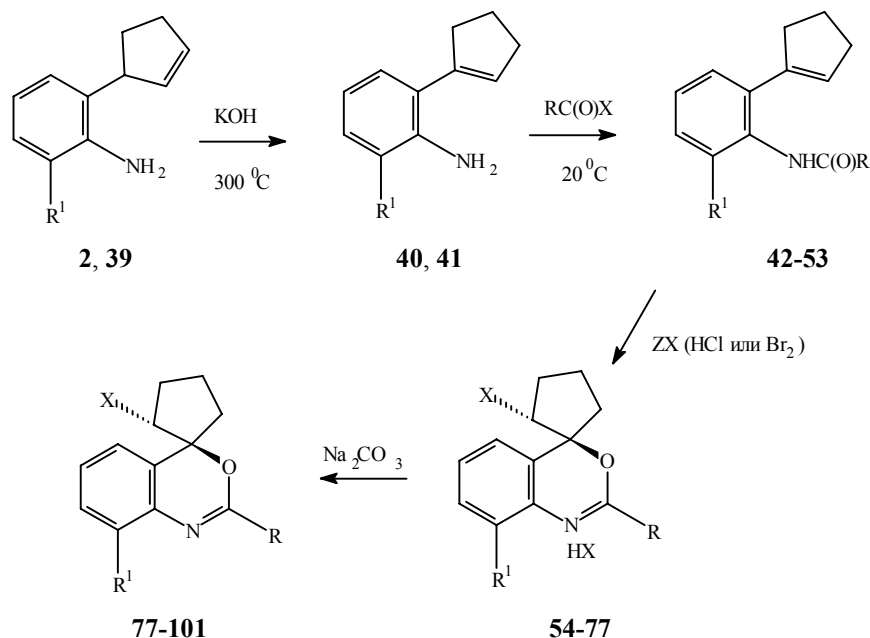
Схема 4



Применение циклопентениланилинов в синтезе соединений с двумя гетероатомами в цикле. Синтез 3,1-бензоксазинов

Другим направлением использования орто-циклопентениланилинов в синтетических схемах является их трансформация в 3,1-бензоксазины или 1,3-хиназолины.

Схема 5



где R=H, Me, Ph, OC₂H₅, NH₂, NHAik; R¹= H или Me

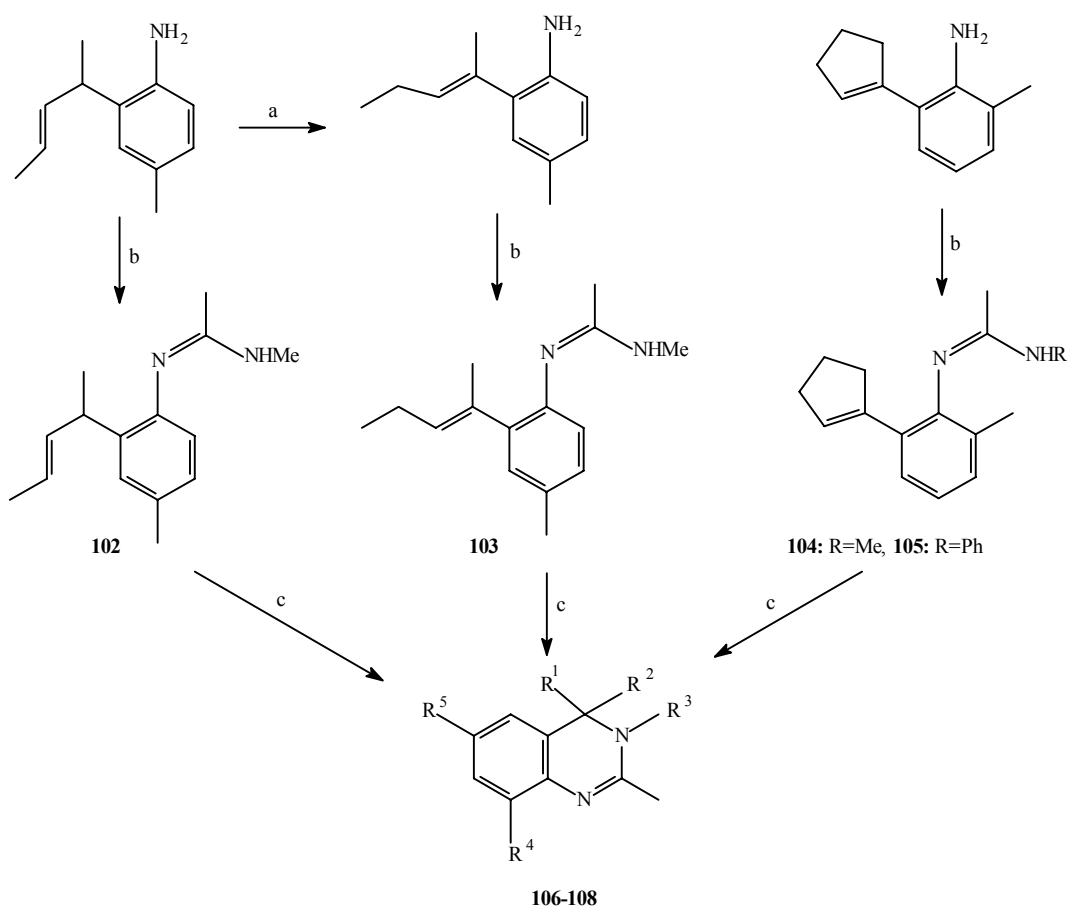
Для получения 3,1-бензоксазинов мы переводили орто-(циклопент-2-енил)анилины **2** или **39** в их винильные производные **40** или **41** нагреванием с КОН при 300°C. Несмотря на достаточно жесткие условия реакции, выход орто-(циклопент-1-енил)анилинов **40**, **41** - практически количественный. Кроме того, реакционная смесь не требует какой-либо особой обработки, поскольку продукт изомеризации после охлаждения до комнатной температуры сливается с твердого КОН и перегоняется в вакууме.

В дальнейшем полученные таким образом винильные производные **40** или **41** ацилировали ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот, при этом с количественным выходом образуются соответствующие анилиды **42-53**. Выход к целевым 3,1-бензоксазинам **54-77** осуществляется действием на эти анилиды HCl, Br₂ или NBS в мягких условиях. В первом случае спиросочлененный цикlopentanовый фрагмент не имеет заместителя, а при действии брома или NBS образуется бензоксазин с алкильным фрагментом, содержащим атом брома. Из гидрогалогенидов обработкой щелочным реагентом получены соответствующие основания **77-101** с хорошими выходами. Метод пригоден как для синтеза 2-алкил-, так и 2-аминоалкилзамещенных бензоксазинов.

Синтез 3,4-дигидро-1,3-хиназолинов

Интерес к хиназолинам, обладающим широким спектром биологической активности, в последние годы заметно усилился.

Схема 6



R⁴=H, R¹=R³=R⁵=Me, R²=Pr (**106**), R¹=R²=(CH₂)₄, R⁵=H, R⁴=Me, R³=Me (**107**), R³=Ph (**108**)

Условия и реагенты: а. КОН, 300°C; б. MeC(Cl)NMe или MeC(Cl)NPh, C₆H₆, 80°C; с. ПФК, 150-160°C.

Методы получения соединений этого класса в большинстве случаев основаны на применении производных антралиловых, аминокоричных кислот, 3,1-бензоксазинов или 2-аминометиланилинов. Использование производных антралиловой кислоты или 3,1-бензоксазинов приводит к хиназолин-4-онам, а циклизация в полифосфорной кислоте (ПФК) N'-фенил-N''-ацилзамещенных мочевин дает хиназолин-2-оны. Способы синтеза 3,4-дигидрохиназолинов основаны на превращениях 2-аминометиланилинов или присоединении алкилизоцианатов к эфирам 2-аминокоричной кислоты. Мы синтезировали из *орто*-алкениланилинов амидины и изучили их циклизацию в 3,4-дигидро-1,3-хиназолины под действием ПФК. Для расчетов теплот образования молекул амидинов **102-104** использовали известный [1] метод AM1. Результаты расчетов показывают, что *Z*-конфигурация двойной связи выгоднее по сравнению с *транс*-расположением фенильной и метиламинной групп (на ~13 Кдж/моль). При выдерживании в ПФК (150-160°C; 4 ч) амидины **102**, **103** циклизуются в хиназолин **106**, а амидин **104** - в хиназолин **107**. Замена MeNH- на PhNH-группу в амидине **105** приводит к снижению выхода хиназолина **108** вследствие образования побочных продуктов реакции.

1. M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, and J J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 3902.

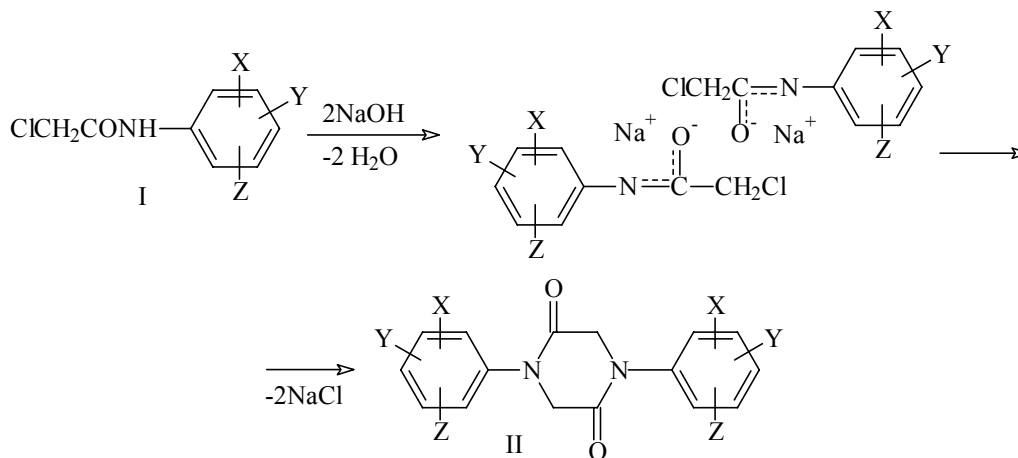
Автоконденсация хлорацетанилидов в 1,4-бис(арил)-2,5-дикетопиперазины

Алиев Н.А.

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова,
АН Республики Узбекистан,
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77

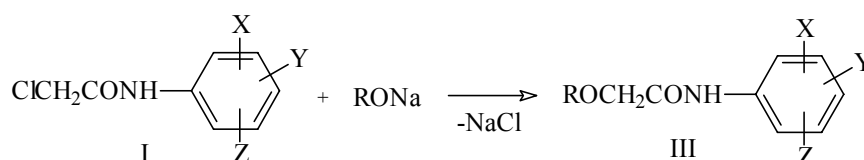
1,4-Дикетопиперазины (ДКП) и их производные являются известным классом природных соединений, выделенных как из растительных объектов (например, неозухлин, глиовиктин, барэктин, террамид), так и из морских организмов (этзионин и др.). Среди ДКП известны фармацевтические препараты, обладающие цитостатической, нейролептической, антибактериальной активностями, а также вещества с нематоцидным действием. Вместе с тем информация по N, N'-дикетопиперазинам достаточно ограничена [1]. Обычно их получают нагреванием аминокислот или их сложных эфиров в глицерине или этиленгликоле [2]. Целью настоящей работы является разработка удобного способа синтеза N,N'-диарилзамещенных 2,5-дикетопиперазинов. В связи с этим нами изучен синтез 1,4-бис(арил)-2,5-дикетопиперазинов автоконденсацией хлорацетанилидов (I). Последние получены взаимодействием замещенных ариламинов с хлорацетилхлоридом в присутствии триэтиламина.

В дальнейшем к полученным хлорацетанилидам, растворенным в ацетоне (или метилэтилкетоне) добавили эквимолекулярное количество водного раствора NaOH и кипятили 3 часа. После отфильтровывания и промывания водой верхний слой отделяли и отгоняли растворитель, остаток обрабатывали (разбавление ацетонового раствора дает не вступивший в реакцию исходный I). Синтезированные таким образом N,N'-диарилзамещенные 2,5-дикетопиперазины перекристаллизовывали из ацетона или из дихлорэтана.



где X, Y и Z=H, Cl, Br, J, OR, CF₃, F, NO₂

Использование в качестве реагента сухого, сыпучего алкоголята натрия при взаимодействии его с соединениями I в безводных растворителях приводит к обменной реакции:



Следовательно, чтобы направить реакцию в сторону образования соединений III, необходимо тщательно избегать следов влаги, потому что H₂O лучше реагирует как нуклеофильный реагент,

чем RO-. По этой схеме нам удалось осуществить синтез N-(3,4-дихлорфенил)бутоксияцетамида III ($R=H$, C_4H_9 , X и $Y=3,4-Cl_2$) с выходом 27%. В случае синтеза 1,4-бис(2'-метилфенил-2,5)дикетопиперазина при обработке реакционной смеси ацетоном ДКП не выпадает, а после удаления ацетона на ТСХ было зафиксировано образование соединения III ($R=C_2H_5$, $X=2-Cl_3$, Y и $Z=H$, $R_f=0,35$). Использование в данной реакции водного раствора NaOH вместо сухого RONA способствует образованию соединения II. Температура кипения растворителя также влияет на выход продуктов реакции: например, если выход 1,4-бис(3,4'-диметилфенил)2,5-дикетопиперазина в ацетоне составляет 27%, то в метилэтилкетоне ($T_{кип.} 80^\circ C$) данный продукт получен с выходом 49%. Однако при использовании растворителя с $T_{кип.} 98^\circ$ (циклогексан) наряду с ДКП, наблюдается и образование продукта гидролиза хлорацетанилида до соответствующего ароматического амина (соединение II, $X=2-OCH_3$, Y и $Z=H$, II $X=2-NO_2$, Y и $Z=H$). В данном случае нельзя исключить и влияние характера заместителя. Оптимальным является 8%-ный водный раствор эквимолекулярного количества щелочи. Это установлено на примере автоконденсации N-(3,4-дихлорфенил)хлорацетамида в ДКП с использованием 5 и 8%-ных водных растворов NaOH. В последнем случае соответствующий ДКП получили с выходом 38%. Проведение данной реакции в присутствии K_2CO_3 не привело к положительному результату.

Следует особо отметить, что главными факторами, влияющими на выход и направление реакции, являются расположение и тип, а также объем заместителей в арильной части хлорацетанилидов. Заместители в положениях 3 или 4, а особенно в положениях и 3, и 4 одновременно, благоприятствуют образованию ДКП. При наличии заместителя в орто-положении затрудняется процесс. Удовлетворительный выход соединений II получили при проведении реакции с заместителями небольшого размера: 1,4-бис-(2'-фторфенил)-2,5-дикетопиперазин (выход 27%) и 1,4-бис-(2',6-диметилфенил)-2,5-дикетопиперазин (выход 25%). Однако при использовании N-(2,6-диизопропилфенил)хлорацетанилида искомый продукт не был получен. Интересно, что хлорацетанилид в данной реакции образует ДКП лишь с 11% выходом. Хлорацетанилиды, имеющие в положении 3 или 4 фенильной части молекулы бутоксильный заместитель, образуют диарилдикетопиперазины с низкими выходами, тогда как хлорацетанилиды с диметоксильными группами дают ДКП с выходами 30-35%.

Электродонорные заместители в хлорацетанилидах способствуют увеличению выхода соединений II. Например, из соединения, имеющего в положениях 3 и 4 два атома хлора, ДКП получается с выходом 28%, тогда как из N-(3,4-диметилфенил)хлорацетанилида дикетопиперазин образуется с выходом 49%. Наилучший выход соединения II (66%) получен в случае N-(4-этоксифенил)хлорацетанилида; низкий выход (16%) дает N-(циклогексил)хлорацетанид. С низким выходом (10%) получается также соединение II, где в фенильной части молекулы I имеется нитрогруппа. В том случае, когда исходным соединением служил N-(6-нитро-3,4-диметилфенил)хлорацетанид, нам не удалось синтезировать соответствующий 1,4-бис(арил)-2,5-дикетопиперазин. Не был получен также ДКП из N-(2,4,6-трибромфенил)хлорацетамида и из N-(3-хлорфенил)хлорацетамида.

Таким образом, скорость реакции автоконденсации хлорацетанилидов в 1,4-бис(диарил)-2,5-дикетопиперазины главным образом зависит от степени пространственного экранирования заместителями.

Структура синтезированных соединений доказана с помощью ИК- и ПМР-спектроскопии.

1,4-Бис (3,4-дихлорфенил) 2,5-дикетопиперазин.

К раствору 4,76 г (0,02 моля) N-(3,4-дихлорфенил)хлорацетамида в 70 мл МЭК добавили 0,8 г (0,02 моля) NaOH в 8 мл H_2O , кипятили 3 ч при энергичном перемешивании и оставляли на следующий день. К реакционной смеси добавили 8 мл воды и верхний слой отделили, сушили над K_2CO_3 , растворитель отогнали. К остатку добавили небольшое количество ацетона (5-8 мл), выпавшие мелкие кристаллы отфильтровывали, перекристаллизовывали из дихлорэтана; $T_{пл}$ 241-242°C, выход 1,5 г. (38%); $R_f = 0,30$. ПМР-спектр: протоны CH_2 – при 4,33 м.д. (с), 2'-H-7,67 м.д. (с), 5'-H - 7,48 м.д. (д) и 6'-H - 7,60 м.д. (д). Аналогично синтезированы соединения II (4,33 м.д. (с), 2'-H 7,67 м.д. (с)).

1. Дж. Гринштейн, М. Вениц. *Химия аминокислот и пептидов*. М., Мир, 1965.
2. P.W. Fbenius. *Ber.* **21**, 1668 (1888).

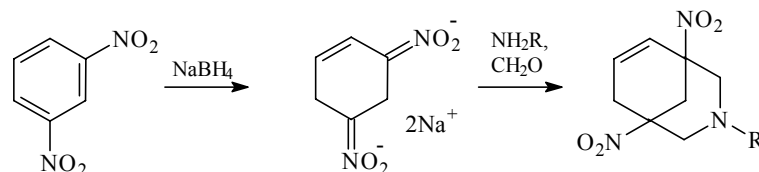
Синтез производных 3-азабицикло[3,3,1]нонана из ароматических нитросоединений

Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В.

Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
300600, Тула, пр. Ленина, 125

Пристальный интерес химиков к изучению гетероаналогов бицикло[3,3,1]нонана обусловлен наличием у этих соединений комплекса уникальных свойств, что делает их ценными с теоретической и практической точек зрения. Так, азапроизводные бицикло[3,3,1]нонана являются удобными моделями для изучения проблем конформационного анализа, механизма и стереохимии реакций, передачи электронных эффектов, а также находят применение в качестве физиологически активных веществ. Среди соединений этого класса найдены новые эффективные препараты, используемые в качестве нейро- и психотропных средств, для лечения сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваний и др. Поэтому расширение круга соединений этого класса и изучение их свойств является актуальной задачей.

В основу рассматриваемого в данном сообщении метода синтеза производных 3-азабицикло[3,3,1]нонана положена нетривиальная схема, впервые предложенная в 1963 году Т. Severin с сотр., согласно которой на 1-й стадии происходит восстановление производных 1,3-динитробензола NaBH_4 с образованием соответствующих солей бис(аци-нитро)циклогексенов, которые далее вступают в двойную конденсацию Манниха с формальдегидом и первичными аминами.



Приступая к работе в данном направлении, мы учитывали следующие обстоятельства. С одной стороны, несмотря на простую схему синтеза, в действительности он осложняется протеканием конкурентных процессов. Во-первых, известно, что в зависимости от строения субстрата и условий проведения реакции взаимодействие комплексных гидридов с нитроаренами протекает по-разному и приводит к различным продуктам: образованию азокси- и азосоединений, аминов (частичное или полное восстановление нитрогрупп), замещению подвижных групп, в том числе и нитрогрупп, атомом водорода (гидрогенолиз), дифениламинам, восстановлению ароматического кольца и др. Во-вторых, как следует из схемы синтеза, в реакции первичного амина, имеющего 2 атома H, с бифункциональной солью бис(аци-нитро)циклогексена, наряду с целевым соединением возможно образование целого ряда побочных продуктов внутри- и межмолекулярной конденсации, бис-оснований Манниха, олигомеров и др. Указанные причины делали синтез трудно контролируемым и низкоселективным. Как следствие, выход 3-азабицикло-нонанов не превышал 20-40%, и этот метод не получил широкого распространения.

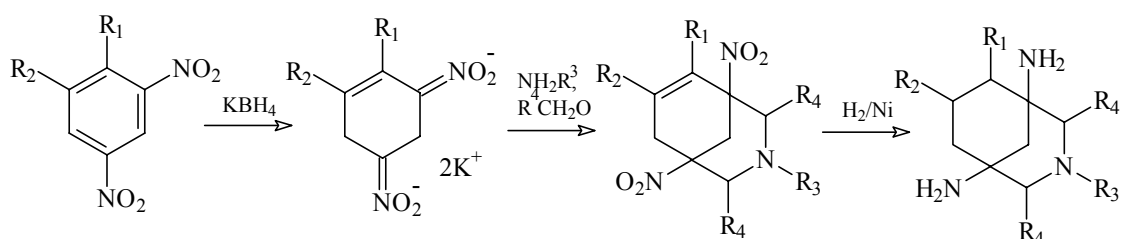
С другой стороны, к очевидным достоинствам предлагаемого метода следует отнести:

1) его универсальность, заключающуюся в возможности использования большой сырьевой базы ароматических нитросоединений в качестве субстратов для синтеза ключевых синтонов – цикло-алифатических нитросоединений;

2) простая схема синтеза полифункциональных производных азабицикло[3,3,1]нонана, мягкие условия проведения синтезов и доступность реагентов, в принципе, может сделать производство лекарственных препаратов достаточно легко осуществимым и сравнительно недорогим;

3) возможность широкого варьирования заместителей и функциональных групп с целью изменения в нужном направлении физико-химических свойств синтезируемых веществ и, как следствие, улучшение их фармацевтических и (или) фармакокинетических свойств.

В результате использования в качестве кислотной компоненты в конденсации по Манниху с первичными аминами и альдегидами динитроциклогексенов, полученных восстановлением производных 1,3-динитробензола с помощью NaBH_4 или KBH_4 , была синтезирована целая серия 6(7)- R^1 -2,4-(R^2)₂-3- R^3 -1,5-динитро-3-азабицикло[3,3,1]нонанов, которая в настоящее время активно расширяется за счет варьирования кислотной, аминной и альдегидной компонент. Подбор оптимальных условий синтеза позволил повысить выход динитросоединений до 60-80%.



$\text{R}^1 = \text{H, Me, OMe, OPh, OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl, OCH}_2\text{CH}_2\text{OH, Cl, Br, COOH}$

$\text{R}^2 = \text{H, NO}_2, \text{OMe, COOH, COOMe, CN, CONH}_2, \text{CONEt}_2, \text{CON}(\text{CH}_2)_5,$
 $\text{CON}(\text{CH}_2)_4\text{O, OCH}_2\text{CF}_3, \text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H, OCH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_2\text{H}$

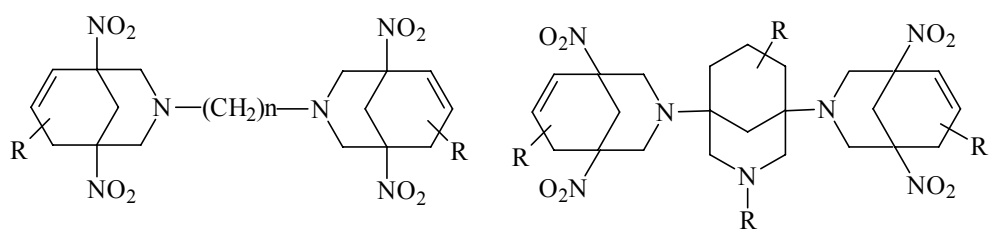
$\text{R}^3 = \text{Me, Et, Bu, CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{CH}_2\text{Br, CH}_2\text{CH}_2\text{OH, CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OH,}$
 $\text{CH}_2\text{COOH, CH}_2\text{CH}_2\text{COOH, CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH, CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CONH}_2,$
 $\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH, CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$

$\text{R}^4 = \text{H, Me}$

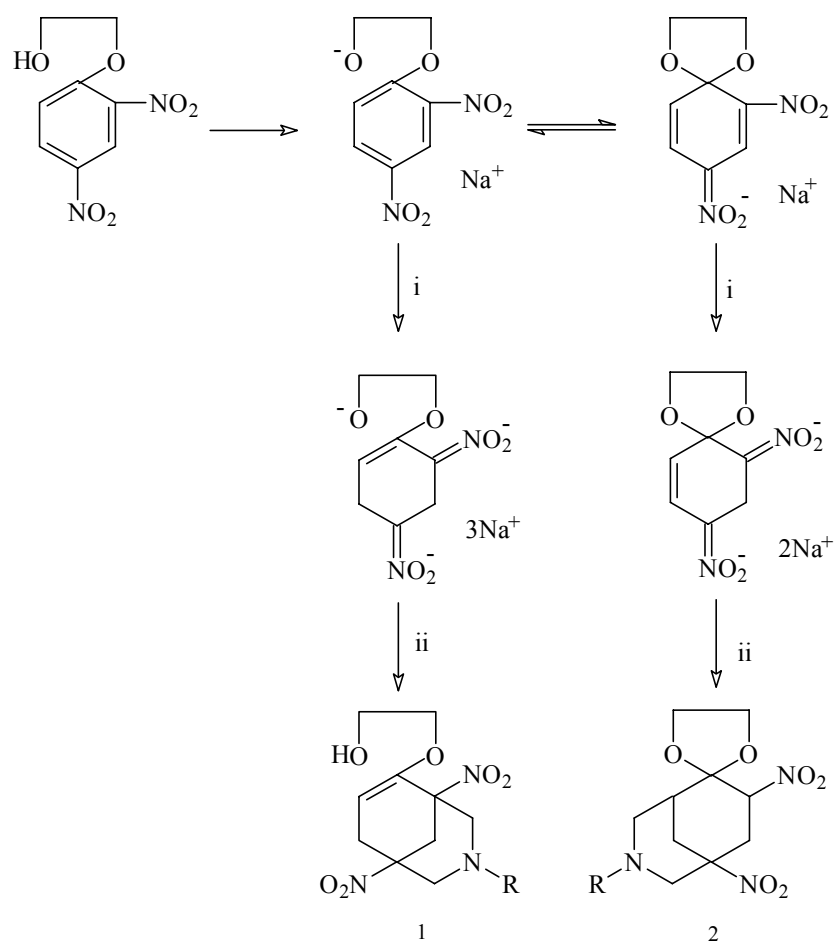
Синтезированные динитросоединения могут быть легко восстановлены водородом в 1,5-диаминопроизводные (выход 80-90%). При гидрировании на никелевом катализаторе происходит как восстановление нитрогрупп, так и присоединение водорода по двойной связи с образованием предельных диаминов. Введение в исходное нитросоединение объемного заместителя (например OPh - группы) создает стерические препятствия, и восстановление идет более селективно с образованием непредельного диамина.

Полученные бицикло[3,3,1]нонаны, содержащие определенные функциональные группировки в 2,6-, 2,7- или 3,7-положениях, могут быть использованы для превращения в каркасную структуру адамантана и его гетероаналогов. Таким образом, разработка данного метода получения бициклононановых и адамантановых структур открывает принципиально новые возможности для синтеза биологически активных веществ.

Соединения, содержащие 2 или 3 азабициклононановых фрагмента, были получены при использовании в конденсации в качестве аминной компоненты алифатических диаминов и 1,5-диамино-3-алкил-3-азабицикло[3,3,1]нонанов соответственно.

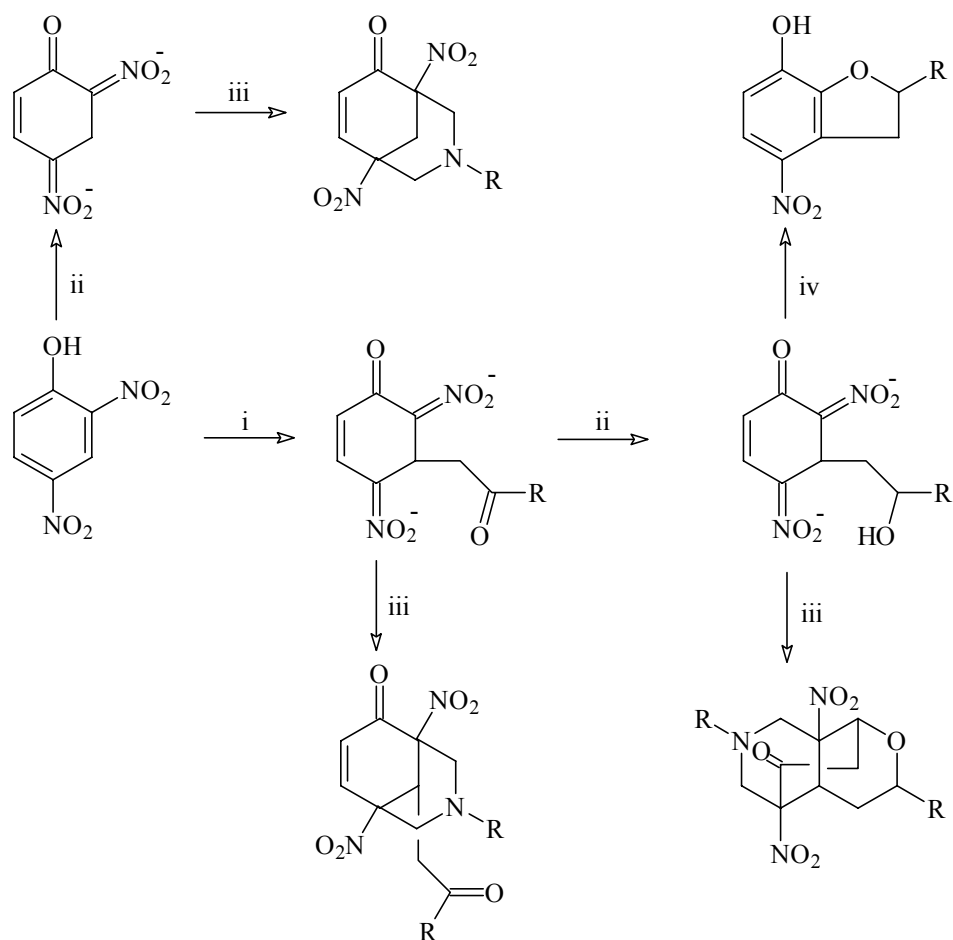


При восстановлении NaBH_4 1-(2-гидроксиэтокси)-2,4-динитробензола и последующем аминометилировании наряду с обычными бициклононанами **1** образуются продукты с диоксалановым спироциклом **2**.



i NaBH_4 ; *ii* CH_2O , NH_2R

Для селективного восстановления ароматического кольца нитроаренов нами были использованы не только комплексные гидриды щелочных металлов, но и другие агенты. Этот подход может быть проиллюстрирован на примере реакции 2,4-динитрофенола с кетонами в присутствии оснований.



i CH_3COR , EtONa ; *ii* NaBH_4 ; *iii* NH_2R , CH_2O ; *iv* HCl

Образующийся при этом бис(аци-нитро)циклогексенон был использован не только для построения азабициклононановой структуры, но и для синтеза других N,O-гетероциклических систем. Например, если предварительно восстановить СО-группу остатка кетона NaBH_4 , то в конденсации по Манниху дополнительно образуется пирановый цикл в результате присоединения атома кислорода ОН-группы по двойной связи с образованием тетрациклического соединения 5,8а-динитро-9-оксо-3,7-диметилпергидро-1,5-этанопирано[3,4-с]пиридина. При действии минеральной кислоты происходит внутримолекулярная о-циклизация с замещением нитрогруппы и образованием 2,3-дигидробензофуранов – ценного класса биологически активных соединений.

Строение и свойства синтезированных соединений изучены методами молекулярной спектроскопии (ИК, УФ, ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F -ЯМР), РСА, масс-спектрометрии, ГЖХ, ДТА и ТГ, полярографии, квантовой химии.

С целью распространения данного метода синтеза каркасных соединений на другие электронодефицитные ароматические и гетероциклические соединения нами начаты исследования по селективному восстановлению полицианобензолов, аренов, содержащих трифторметилсульфонильные группы. В качестве гетероциклических субстратов планируется использовать нитропроизводные пиридина, пиридина, хинолина, бензофуразана и др.

Ахмеджанова В.И., Шакиров Р.Ш., Режепов Ж.

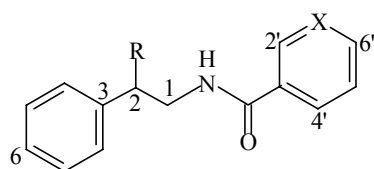
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77

Растения рода *Oxytropis* DC. (сем. Fabaceae), широко представленные во флоре земного шара, издавна использовались в народной медицине многих регионов мира для лечения острых инфекционных заболеваний, сепсиса, интоксикаций, в качестве диуретического, жаропонижающего, сосудорасширяющего средства и др. Наиболее широкое применение они нашли в тибетской медицине.

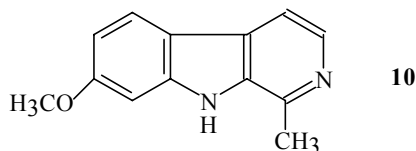
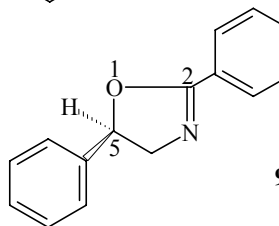
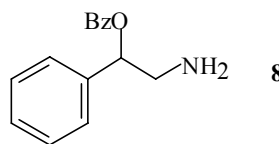
Однако в химическом отношении растения этого рода изучены мало, в особенности на содержание алкалоидов. Так, к началу 1990-х годов из 320 встречающихся в мире видов растений углубленному исследованию подвергались алкалоиды всего лишь двух видов: *O. muricata* (Pall.) DC. [1] и *O. pseudoglandulosa* Gontsch. ex Grub. [2] (произрастают соответственно в Восточной Сибири и Монголии), из которых было выделено всего 4 основания. Указанные и рассматриваемые ниже причины и послужили стимулом детального и систематического исследования алкалоидов *Oxytropis* в последние годы.

В настоящей работе проведено обобщение литературных и собственных данных по изучению алкалоидов растений рода *Oxytropis* из различных мест произрастания, в частности, их химических и биологических свойств. Обсуждаются синтез и возможные пути биосинтеза этих алкалоидов, а также причины и последствия отравления животных некоторыми видами *Oxytropis* на естественных пастбищах.

Из пяти видов: *O. muricata* (Pall.) DC., *O. trichophysa* Bge., *O. puberula* Boriss, *O. immersa* (Baker) Bge. ex B. Fedtsch. [3] и *O. saca* Bge. [4] нами было выделено 10 алкалоидов, из них восемь оказались новыми: N-бензоил-2-фенилэтиламин (1), (+)-N-бензоил-2-окси-2-фенилэтиламин (2), мурикатид (4), трихофизин (5), мурикатизин (6), N-никотиноил-2-окси-2-фенилэтиламин (7), трихофидин (8), окситрифин (9), а два – известными: (–)-N-бензоил-2-окси-2-фенилэтиламин (3) и гармин (10).



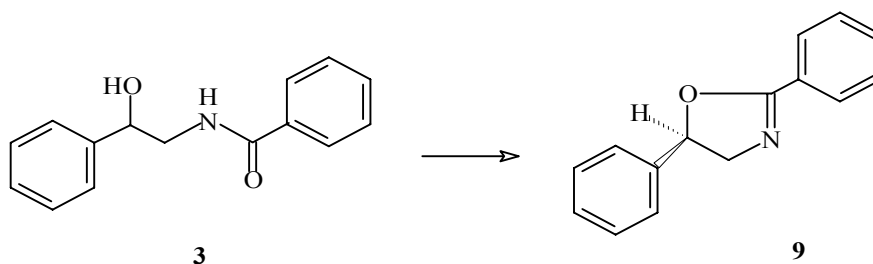
1. R=H, X=CH
2. R=OH, X=CH(+)
3. R=OH, X=CH(-)
4. R=OAc, X=CH
5. R=OBz, X=CH
6. R=O, X=CH
7. R=O, X=N



Строение новых алкалоидов установлено на основании спектральных данных, химических превращений и частичного синтеза.

Обнаруженные в растениях алкалоиды относятся к 3-м различным классам соединений: 2-фенилэтиламина (**1–8**) [5–8], 2-оксазолина (**9**) [9] и индола (**10**) [10]. Первая, наиболее многочисленная группа алкалоидов, состоит из N-, O- или N,O-ацилированных производных 2-фенилэтиламина, общее свойство которых заключается в способности гидролизаться с образованием амина или амида и кислоты. Из этих компонентов и осуществляют их встречный синтез. N-ацильные производные, как типичные амиды, не обладают основностью и не дают реакции на алкалоиды с реактивом Драгендорфа, за исключением соединения **7**, что обусловлено присутствием в его молекуле пиридинового цикла. С кремневольфрамовой кислотой они дают белый творожистый осадок только в том случае, если для первоначальной обработки алкалоидов использовать не разбавленные водные растворы минеральных кислот, как обычно, а более концентрированные (≈60%). Изучены особенности спектрального поведения N-ацильных алкалоидов [5]. Исследование динамики накопления этих алкалоидов в растениях, а также анализ литературных данных позволили предложить возможную схему их последовательного биосинтеза из фенилаланина [9].

Окситрифин (**9**), относящийся ко 2-й из указанных групп, является родоначальником нового 2-оксазолинового ряда растительных алкалоидов, которые не были известны ранее. Обнаружение [11] N-бензоил-2-окси-2-фенилэтиламина на ранней стадии развития растения, а окситрифина в более позднюю фазу его вегетации свидетельствует в пользу возможной биосинтетической взаимосвязи этих алкалоидов.



Такой переход *in vitro* с образованием (±)-окситрифина был осуществлен в 1 стадию с оптимальным выходом 85% [11].

Впервые в растениях сем. Fabaceae обнаружен представитель индола – известный алкалоид гармин (**9**), который является одной из причин ядовитости *O. ruberula*, встречающегося на пастбищах центральноазиатского региона и вызывающего отравление животных. Интересно отметить, что у животных, поедающих остролодочник пушистый, вырабатывается к нему пристрастие, в дальнейшем они поедают в основном только это растение и погибают.

Ранее было установлено, что ядовитым началом растения являются алкалоиды [12]. Максимально переносимой дозой (LD_{50}) суммарной фракции алкалоидов для белых мышей является 10 мг/кг. Доза, вызывающая гибель 50% животных, составляет 807 мг/кг живой массы.

В лаборатории фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ АН РУз изучены фармакологические свойства, острая, подострая и хроническая токсичность суммарной фракции алкалоидов и индивидуальных ее компонентов (гармин, N-никотиноил-2-окси-2-фенилэтиламин, мурикатизин) [13]. Длительное употребление смеси алкалоидов и гармина приводит к развитию пристрастия и возникновению у животных синдрома отмены (после резкого прекращения приема препаратов). Изученные соединения вторгаются в процессы обмена серотонина, катехоламинов и обладают психотоксическим действием. Однонаправленность действия суммарной фракции и гармина свидетельствует о том, что основным действующим началом фракции алкалоидов является гармин.

При токсикологическом анализе алкалоиды и гармин выявляются во всех органах, но их накопление бывает неравномерным. Наибольшее количество алкалоидов обнаруживается в головном мозге, затем в убывающем порядке располагаются: печень, сердце, почки, селезенка и толстый отдел кишечника. Следовательно, они проникают во все жизненно важные органы и

развивают необратимые патоморфологические изменения, приводящие в конечном итоге к гибели животных.

Отметим, что среди растений рода *Oxytropis* наряду с лекарственными и ядовитыми представителями встречаются и кормовые виды.

По качественному и количественному составу алкалоиды видов *O. trichophylla* и *O. muricata*, произрастающих в Монголии, превосходят другие изученные растения. Дальнейшее химическое изучение лекарственных видов *Oxytropis* должно привести к выявлению индивидуальных носителей полезных свойств этих растений, широко применяемых в народной медицине.

Экспериментальная часть

Температуру плавления веществ определяли на приборе Бюэтиуса (Германия). УФ-спектры снимали на спектрометре UV/VIS Lambda 16, ИК-спектры – Perkin–Elmer System 2000 FT–JR, спектры ПМР – VXR–500 S Varian и Tesla BS–567 A (100 МГц) (О-ТМС и ГМДС соответственно), масс-спектры – MX 1310 с системой прямого ввода в ионный источник.

Для колоночной хроматографии использовали силикагель КСК, для тонкослойной – силикагель КСК с 5%-ной добавкой гипса / элюенты: бензол–метанол (4:1) или толуол–этил-ацетат–уксусная кислота (5:4:1) /; проявители: пары йода, 1%-ный спиртовой раствор нингидрина и реактив Драгендорфа.

Выделение 1 и 7 из *Oxytropis sasa* Bunge. Воздушно-сухую надземную часть растения *O. sasa* (1 кг), собранную в период цветения на Алайском хребте (Киргизия), смачивали 8%-ным водным раствором аммиака и исчерпывающе экстрагировали хлороформом. Из сгущенного экстракта алкалоиды извлекали 10%-ным водным раствором серной кислоты. Кислый раствор подщелачивали конц. аммиаком и экстрагировали хлороформом. Сухой остаток после отгонки растворителя (1,5 г, 0,15% от веса сухого сырья) хроматографировали на колонке с силикагелем (1:20). Из гексан-хлороформных элюатов получили **1** (20 мг), а из хлороформ-метанольных – **7** (30 мг).

N-Бензоил-2-фенилэтиламин (1), т. пл. 117–118°C (из ацетона), $C_{15}H_{15}NO$ (МСВР).

УФ-спектр, λ_{max} (нм): 208, 226 (плечо); ИК-спектр, ν_{max} (см⁻¹): 3390 (NH), 1650 (NCO).

Масс-спектр, m/z (%): 225 (M⁺, 39), 207 (3), 134 (18), 105 (100), 104 (44), 91 (9), 84 (11), 77 (29).

¹H ЯМР-спектр (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2.84 (т, 2H, J=6.5 Гц; Ar-CH₂-), 3.48 (м, 2H; -CH₂-N), 7.12 (т, 1H, J=7.5 Гц; H-6), 7.24 (д, 2H, J=7.5 Гц; H-4, H-8), 7.29 (т, 2H, J=7.5 Гц; H-5, H-7), 7.44 (т, 2H, J=7.5 Гц; H-1', H-5'), 7.51 (т, 1H, J=7.5 Гц; H-6'), 7.81 (д, 2H, J=7.5 Гц; H-2', H-4'), 8.55 м.д. (уш. с, NH).

(-)-N-Никотиноил-2-окси-2-фенилэтиламин (7), т. пл. 157–158°C (из ацетона), $[\alpha]_D^{30} -25.3^\circ$ (с 0.79; метанол), $C_{14}H_{14}N_2O_2$ (МСВР).

УФ-спектр, λ_{max} (нм): 210, 256 (плечо); ИК-спектр, ν_{max} (см⁻¹): 3330 и 1650 (NHCO).

Масс-спектр, m/z (%): 242 (M⁺, 0.5), 224 (2), 136 (100), 135 (70), 123 (16), 118 (9), 107 (28), 106 (52), 105 (11), 79 (35), 78 (30), 77 (22).

¹H ЯМР-спектр (500 МГц, DMSO-d₆): δ 3.30 (м, 1H; H-1), 3.48 (м, 1H; H-1), 4.77 (м, 1H; H-2), 5.49 (д, 1H, J=2.5 Гц; OH), 7.22 (т, 1H, J=7.0 Гц; H-6), 7.31 (т, 2H, J=7.0 Гц; H-5, H-7), 7.35 (д, 2H, J=7.0 Гц; H-4, H-8), 7.45 (дд, 1H, J=5.0; 8.0 Гц; H-5'), 8.13 (дт, 1H, J=8.0; 1.3 Гц; H-4'), 8.65 (дд, 1H, J=5.0; 1.3 Гц; H-6'), 8.67 (т, 1H, J=5.0 Гц; NH), 8.95 м.д. (д, 1H, J=1.3 Гц; H-2').

Выделение 9 из *Oxytropis immersa* (Baker) Bunge. Суммарную фракцию алкалоидов из надземной части растения *O. immersa* (1 кг), заготовленного в Алайской долине (Киргизия) в фазу цветения, получали так же, как и для *O. sasa*. Смесь (0,7 г, 0,07% от веса сухого сырья) наносили на колонку с силикагелем (1:100) и элюировали смесью бензол-метанол (4:1). Из первых элюатов получили **9** (40 мг).

Окситрифин (9), маслообразное вещество слегка желтоватого цвета, кристаллизующееся при стоянии $[\alpha]_D^{25} +116^\circ$ (с 1.34; хлороформ).

ИК-спектр, $\nu_{\max}$ (см^{-1}): 1655, 1500, 1455, 1340, 1260, 700.

Масс-спектр, m/z (%): 223 (M^+ , 2.4), 118 (12), 117 (100), 105 (16), 91 (7), 90 (4), 78 (3), 77 (27).

^1H ЯМР-спектр (100 МГц, CDCl_3): δ 3.91 (дд, 1H, $J=8$; 13 Гц; H-4), 4.40 (дд, 1H, $J=10$; 13 Гц; H-4), 5.60 (дд, 1H, $J=8$; 10 Гц; H-5), 7.32 (м, 8H; Ar-H), 7.98 м.д. (м, 2H; Ar-H).

Синтез (±)-окситрифина. К N-бензоил-2-окси-2-фенилэтиламину (100 мг) приливали конц. серную кислоту (2 мл) и оставляли при комнатной температуре на 8 мин. Смесь выливали в охлажденный насыщенный водный раствор NaHCO_3 (3 мл). При охлаждении добавляли сухой NaHCO_3 до слабощелочной реакции и экстрагировали хлороформом. После отгонки растворителя получили 78 мг (±)-окситрифина в виде маслообразного вещества. Выход 85%.

1. З.Н. Дубошина, Н.Ф. Проскурнина, *Ж. общ. химии*, **33**, 2071 (1963).
2. S. Huneck, J.D. Connoly, T. Khaidov, *Fitoterapia*, **57**, 423 (1986).
3. В.И. Ахмеджанова, неопубликованные данные.
4. В.И. Ахмеджанова, Р.Ш. Шакиров, неопубликованные данные.
5. Д. Батсүрэн, С. Цэцэгмаа, Н. Батбаяр, Д. Дунгэрдорж, В.И. Ахмеджанова, Ю.М. Мильгром, Я.В. Рашкес, А.А. Ибрагимов, *Химия природ. соедин.*, 388 (1992).
6. В.И. Ахмеджанова, *Химия природ. соедин.*, 414 (1994).
7. В.И. Ахмеджанова, Д. Батсүрэн, *Химия природ. соедин.*, 424 (1997).
8. В.И. Ахмеджанова, Н.Б. Демеулов, М.А. Молдагулов, Р.Ш. Шакиров, *Химия природ.соедин.*, 527 (1998).
9. В.И. Ахмеджанова, Д. Батсүрэн, Р.Ш. Шакиров, *Химия природ. соедин.*, 873 (1993).
10. В.И. Ахмеджанова, М.А. Молдагулов, Р.Ш. Шакиров, *Химия природ. соедин.*, 90 (1993).
11. В.И. Ахмеджанова, Д. Батсүрэн, неопубликованные данные.
12. М.А. Молдагулов, *Диагностика, лечение и профилактика отравления животных остролодочником пушистым*, Алма-Ата, Кайнар, 1991, 19 с.
13. Ж. Режепов, неопубликованные данные.

2-оксо-1-пирролидинилацетамиды: методы получения и строение

Берестовицкая В.М., Зобачева М.М., Новиков Б.М., Васильева О.С.,
Усик Н.В., Александрова С.М., Тюренок И.Н.

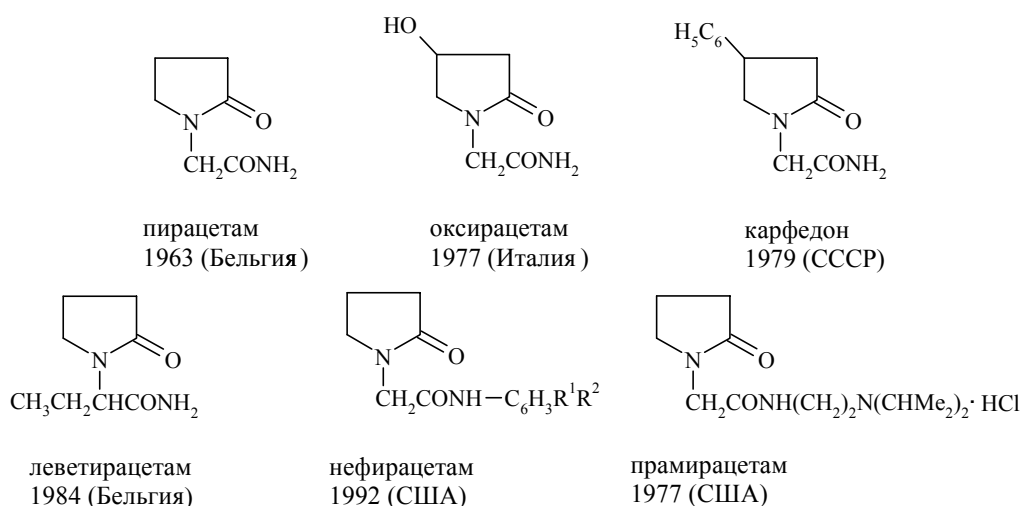
*Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена
191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48*

Достижения современной фармакологии и клинической медицины во многом определяются синтезом новых групп биологически активных соединений. В последние десятилетия усилия химиков и фармакологов направлены на поиск физиологически активных веществ среди метаболитов и органических соединений, близких по строению к лекарственным препаратам. Создание по этому принципу новой группы психотропных средств – ноотропов является значительным достижением психофармакологии лекарственной терапии нервных и психических заболеваний.

Один из первых препаратов этой группы пирацетам (N-карбамоилметильное циклическое производное γ -аминомасляной кислоты - ГАМК) получен фирмой UCB (Бельгия) в 1963 году; синтез осуществлен путем аминирования этил-2-оксо-1-пирролидинилацетата газообразным аммиаком [1]. Дальнейшее всестороннее исследование фармакологической активности пирацетама позволило рекомендовать его для лечения многих заболеваний центральной нервной системы [2-9].

В связи с этим большое внимание исследователей было уделено поиску наиболее удобного метода получения пирацетама. В настоящее время известно, что в основе большинства разработанных методик лежат реакции алкилирования 2-пирролидона и последующее аминирование полученных эфиров; они отличаются лишь условиями синтеза натриевой соли 2-пирролидона [10,11], а также алкилирующими агентами [10-12]. В патентной литературе [13-15] приводятся примеры получения пирацетама из 2-оксо-1-пирролидинилуксусной кислоты и хлорформиата с последующим аминированием полученного эфира 2-пирролидон-1-уксусной кислоты газообразным аммиаком.

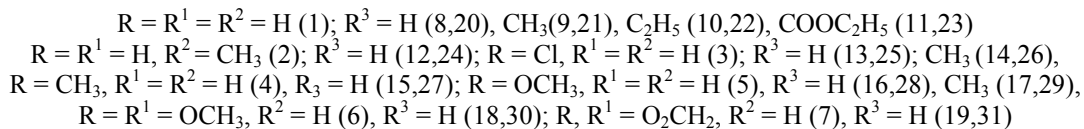
Модификация структуры пирацетама привела к синтезу целой серии ноотропных препаратов: карфедон [16], оксирацетам [17], леветирацетам [18], нефирацетам [19,20], прамирацетам [21] и др.



Строение пирацетама и его аналогов детально изучено методами ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии с привлечением квантово-химических расчетов и рентгеноструктурного анализа [30,31].

Однако наибольший объем информации по синтезу и биологической активности 2-оксопирролидинацетамида и его производных касается родоначальника этого ряда, его гидроксизамещенного по кольцу (оксирацетама) и пирацетама, содержащего различные заместители как у амидного азота, так и у атома С ацетамидного остатка. Сведения об арильных производных пирацетама носят ограниченный характер и касаются, главным образом, синтеза и фармакологии 4-фенил-2-пирролидон-1-ацетамида – карфедона [16,46,47]. Поэтому представляет несомненный интерес расширение ряда арильных производных пирацетама и изучение их биологической активности.

Этот метод основан на реакции алкилирования арилпирролидонов хлорацетатом и последующем аминировании образующихся эфиров арилпирролидон-1-карбоновых кислот.



230

На примере натриевой соли 4-фенил-2-пирролидона (1) с помощью ИК-, ПМР- и УФ-спектроскопии и сопоставительного анализа собственных и литературных данных [47-49] изучено строение солей арилпирролидонов. Показано, что натриевые соли 4-арил-2-пирролидонов имеют строение сопряженного аниона [50].

Алкилирование 4-арил-2-пирролидонов (1-7) этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты осуществлено нами без выделения солей из реакционной массы. В результате получены с хорошими выходами этиловые эфиры 4-арил-2-пирролидон-1-уксусных кислот (8-19). Эфиры (8-19) представляют собой высококипящие жидкости желтого цвета, их строение убедительно доказано с помощью ИК- и ПМР-спектроскопии. Так, ИК спектры эфиров 4-арил-2-пирролидон-1-карбоновых кислот (8-19) содержат интенсивную уширенную полосу в области $1775-1705\text{ см}^{-1}$, которую следует отнести к валентным колебаниям сложноэфирного и амидного карбониллов соответственно. Спектры ПМР соединений (8-19) содержат сигналы протонов всех структурных фрагментов. Например, в спектре ПМР эфира (8) протоны пирролидинового цикла проявляются в виде мультиплетов в области 2,5 м.д. и 3,4-4,2 м.д., протоны фенильного кольца резонируют в виде синглета при 7,14 м.д. Спектр содержит также сигналы протонов метиленовой группы боковой цепи (N-CH_2) при 3,99 м.д. и характерный для протонов этильной группы сложного эфира триплет в сильном поле при 1,16 м.д. (CH_3) и квадруплет в области 4,08 м.д. (OCH_2).

Синтезированные эфиры 4-арил-2-пирролидон-1-уксусных кислот (8-19) подвергались аминированию пропусканием аммиака через их метанольный раствор при 50°C или при взаимодействии с 25%-ным водным раствором аммиака. Выделенные с хорошими выходами (до 80%) амиды 4-арил-2-пирролидон-1-карбоновых кислот (20-31) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, их строение доказано данными физико-химических методов.

В ИК-спектрах амидов (20-31) присутствует уширенная интенсивная полоса в области $1700-1650\text{ см}^{-1}$, которая соответствует валентным колебаниям CO- групп лактама и амида, а также 2 малоинтенсивные полосы в области $3500-3300\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям NH_2 -группы. Спектры ПМР соединений (20-31) соответствуют принятым структурам. Например, сигналы пирролидинового цикла в спектре соединения (21) проявляются в виде мультиплетов (2,96 м.д. и 4,03 м.д.). Протоны метильной группы боковой цепи образуют дублет при 1,47 м.д., а метиновый протон – квадруплет при 4,91 м.д. Протоны NH_2 -группы регистрируются в области 7,35 м.д., а протоны фенильного кольца - при 7,10 м.д.

Таким образом, проведенное исследование позволило разработать удобный общий способ получения арильных производных пирролидона и получить обширный ряд амидов 4-арил-2-пирролидон-1-карбоновых кислот. В результате эти соединения стали доступными для широкого фармакологического изучения.

Биологическая активность синтезированных амидов (20-31) исследовалась в Институте медико-биологических проблем МЗ СССР, Волгоградской медицинской академии (кафедра фармакологии), Санкт-Петербургском медицинском университете (кафедра фармакологии), Институте фармакологии АМН России, Российском государственном педагогическом университете имени А.И. Герцена (лаборатория генетики) и Тартуском государственном университете (Эстония).

Наиболее детально исследовано влияние арильных аналогов пирролидона (20-31) на сердечно-сосудистую систему; среди изученных соединений обнаружены вещества с гипотензивной активностью. Однако наиболее активным и перспективным препаратом оказался амид 4-фенил-2-пирролидон-1-уксусной кислоты (20) [44]. Ему присвоено фармакологическое название "карфедон". Это новое оригинальное средство, оказывающее профилактическое и лечебное действие на животных трех возрастных групп с различными формами экспериментальной гипертензии (генетической, почечной, стрессорной и нейрогенной). Изучение безопасности показало, что карфедон является малотоксичным препаратом.

Карфедон вызывает медленно развивающееся, умеренное, но продолжительное снижение артериального давления, которое вызвано уменьшением общего сосудистого сопротивления. При изучении действия препарата на региональное кровообращение животных с нормальным давлением и у спонтанно-гипертензивных крыс (с генетической гипертензией) установлено, что карфедон отчетливо улучшает мозговое и коронарное кровообращение, увеличивает кровоток в почках. Однократное, но особенно субхроническое введение карфедона (в течение недели)

повышает выживаемость животных при перевязке общих сонных артерий и при гравитационных нагрузках, нарушающих мозговое кровообращение.

Карфедон не вызывает синдрома отмены после прекращения лечения. При изучении нейротропных свойств у карфедона выявлено умеренное психостимулирующее действие, что проявилось в активации исследовательского поведения, ускорении выработки условной реакции активного избегания, увеличении времени удержания животных на вращающемся стержне и продолжительности плавания.

Наличие у карфедона психоактивирующего компонента принципиально отличает его от применяемых ныне антигипертензивных средств с центральным механизмом действия, основным недостатком которых является седативный компонент.

В настоящее время завершаются клинические исследования карфедона как антигипертензивного лекарственного препарата. В связи с этим разработана технологически удобная методика его получения, основанная на использовании 4-фенил-2-пирролидона в качестве исходного продукта. Следует отметить, что он является промежуточным соединением в промышленном производстве фенибута [51,52]. Поэтому синтез карфедона может быть осуществлен на этом же технологическом модуле.

Дальнейшее развитие комплексных исследований биологической активности карфедона и некоторых его производных показало, что они обладают антиишемической активностью. Выявленные фармакологические свойства карфедона делают его весьма перспективным лекарственным препаратом для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Итак, анализ имеющегося в настоящее время большого арсенала литературных данных и результатов собственных исследований убедительно свидетельствует о целесообразности поиска новых биологически активных соединений в ряду производных пирацетама.

1. Патент № 1039113, 1964, Бельгия.
2. М.Д. Машковский. *Лекарственные средства*. Харьков: "Торсинг", Ч.1., 1997, с. 108-111.
3. M.G. Genkova-Parazova, M.B. Lazarova-Bakarova // *Eur.Neuropsychopharmacol.* 6, 4, 285-290 (1996).
4. M.A.F. El-Hazmi, A.S. Warsy, I. Al-Fawaz, A.D. Opawoye, T.H. Abu, Z. Howsawi, A.A. Mohamed, A.W. Aly, S. Pefai // *Acta Haematol.*, 96, 4, 221-226 (1996).
5. В.И. Кресюн, Л.С. Кравченко, Л.Л. Кадилова // *Фармакол. Токсикол.* 53, 2, 29-31 (1990).
6. F. Stockmans, W. Deberdt, A. Nystroem, E. Nystroem, J.M. Vermynen, H. Deckmyn // *Thromb. Haemostasis*, 79, 1, 222-237 (1998).
7. Патент № 5691324, 1994, США.
8. В.П. Акопян, Л.С. Баян // *Ж. эксп. клин. мед.*, 30, 3, 265-268 (1990).
9. Г.В. Ковалев *Ноотропные средства*. Волгоград.: Ниж.-Волж.кн.изд-во, 1990, 368 с.
10. Патент № 163254, 1990, Польша.
11. Патент № 1105357, 1994, Китай.
12. Y. Xu, C. Yang, W. Hua // *Zh. Yiyao Gongue Zazhi*, 27, 2, 54 (1996).
13. Патент № 418452, 1973, Испания.
14. Патент № 436145, 1975, Испания.
15. Патент № 441654, 1975, Испания.
16. Патент № 797219, 1979, СССР.
17. Патент № 984407, 1977, Италия.
18. Патент № 165919, 1984, Бельгия.
19. Патент № 5461157, 1992, США.
20. Патент № 574952, 1992, Европатент.
21. Патент № 4145347, 1977, США.
22. Патент № 63 27477, 1986, Япония.
23. Патент № 03181458, 1989, Япония.
24. Патент № 680293, 1990, Швейцария.
25. Патент № 2011587, 1989, Испания.
26. Патент № 534271, 1984, Испания.
27. Z.-Y. Peng, Y.-J. Sun, C. Oi // *Zh. Yiyao Gongue Zazhi*, 29, 8, 344-345 (1998).

28. Патент № 537803, 1984, Испания.
29. Патент № 549791, 1985, Испания.
30. А.М. Al-Obaid // *Alexandria J.Pharm.Sci.* 6, 1, 1-3 (1992).
31. D. Louer, M. Louer, V.A. Dzyabchenko // *Acta Crystallogr., Sect.B: Struct.Sci.*, 51, 2, 182-187 (1995).
32. А.В. Кадушкин, Т.В. Головкин, В.Г. Граник, Р.Г. Глушков, Р.Б. Паримбетова, В.А. Паршин, М.Д. Машковский // *ХФЖ*, 23, 10, 1193-1196 (1989).
33. В.Н. Сергеев, С.А. Артамкин, Ю.И. Бауков // *ЖОХ*, 62, 3, 714-715 (1992).
34. M. Vedso, A. Senning // *Sulfur Lett.*, 18, 1, 19-26 (1994).
35. Д.Б. Нилов, А.В. Кадушкин, Н.П. Соловьева, В.В. Аснина, Р.Б. Паримбетова, В.А. Паршин, В.Г. Граник // *ХФЖ*, 27, 5, 34-38 (1993).
36. Патент № 77116462, 1976, Югославия.
37. Патент № 7700408, 1976, Югославия.
38. Патент № 2225322, 1988, Великобритания.
39. О.М. Глозман, И.С. Морозов, Л.А. Жмуренко, В.А. Загоревский // *ХФЖ*, 14, 11, 43-48 (1980).
40. Патент № 2009126, 1991, Россия.
41. И.К. Сорокина, В.А. Паршин, В.В. Аснина, Р.Б. Паримбетова, В.Г. Граник // *ХФЖ*, 26, 1, 41-44 (1992).
42. Патент № 4333266, 1994, Германия.
43. Патент № 61254587, 1985, Япония.
44. Е.А. Желтоногова, Н.А. Орлова, В.П. Кобзарева, А.Г. Шипов, Ю.И. Бауков // *ЖОХ*, 61, 10, 2254-2262 (1991).
45. А.А. Прокопов, С.А. Суханова, А.С. Берлянд, С.С. Спектор, В.И. Калоша, Т.Н. Робакидзе, А.З. Книжник // *ХФЖ*, 27, 7, 32-34 (1993).
46. Ю.Г. Бобков, И.С. Морозов, О.М. Глозман, Л.Н. Неробкова, Л.А. Жмуренко, В.А. Загоревский // *Бюлл.эксп.биол.мед.*, 95, 4, 50-53 (1983).
47. Б.М. Новиков, В.С. Гринева, И.Н. Киселева, М.М. Зобачева // *Методы синтеза, строение и химические превращения нитросоединений и аминокислот*. Л., 1989, с. 32-37.
48. С.Я. Скочилова, М.Г. Плешаков // *ЖОХ*, 11, 7, 1570 (1975).
49. C. Oniscu, G. Supratlanu, E. Horoba // *Rivista de Chimie* 35, 11, 985 (1984).
50. М.М. Зобачева, Б.М. Новиков, О.С. Васильева, Н.В. Усик, В.В. Перекалин // *ЖОХ*, 32, 3, 474-475 (1996).
51. V.V. Perekalin, E.S. Lipina, V.M. Berestovitskaya, D.A. Efremov. *Nitroalkenes*. N-Y.: John Wiley & Sons, 1994, p.102-103.
52. Справочник Видаль. *Лекарственные препараты в России: Справочник*. М.: ОВРПЕЕ-Астра-ФармСервис, 2000, с. Б-551-Б-552.

Биохимические аспекты взаимодействия комплексов переходных металлов, содержащих азотистые гетероциклы, с нуклеиновыми кислотами

Бородулин В.Б.

*Саратовский государственный медицинский университет, кафедра биохимии
410701, Саратов, ул. Б. Казачья, 112*

Проблема создания высокоспецифичных фармакологических соединений, способных связываться с заданными последовательностями пар оснований ДНК бактерий и вирусов и оказывать направленное действие на функционирование определенных генов еще далека от своего решения.

В то же время обнаружена ДНК-специфичность ряда соединений, используемых в медицине, в частности, детально изучены молекулярные основы связывания с ДНК антибиотиков нетропсина, дистамицина и их производных [1].

С другой стороны, за последние 15-20 лет обнаружены обширные классы химических препаратов, проявляющих нуклеазную активность под влиянием различных физических и химических факторов. Присутствие ионов тяжелых металлов в структуре лекарственных соединений является одним из условий, способствующих усилению ДНК-разрушающего действия изученных комплексов.

Нуклеазная активность найдена для: антибиотика дистамицина в комплексе с Fe-ЕДТА и аскорбатом натрия; металлопорфиринов; комплекса меди с фенантролином; антибиотика адриамицина; некоторых соединений кобальта в присутствии различных восстанавливающих соединений (аскорбата натрия, тиола, β-меркаптоэтанола) [1-6].

Нуклеазная активность ДНК-тропных соединений может появляться под действием рентгеновского излучения в присутствии ионов тяжелых металлов или различного рода восстановителей, а также под влиянием лазерного и УФ-излучений [6-8].

Нами изучалось взаимодействие полидезоксирибонуклеиновых кислот с гетероциклическими азотсодержащими комплексами палладия, платины, меди и кобальта, включая комплексы с нитрофурановыми лекарственными соединениями.

Нуклеиновые кислоты и синтетические полидезоксирибонуклеотиды. В экспериментах использовались следующие препараты: поли(dA)·поли(dT), $E_{258} = 12000 \text{ м}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, поли(dG)·поли(dC), $E_{258} = 14800 \text{ м}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, поли(dG-dC)·поли(dG-dC), $E_{254} = 16800 \text{ м}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, поли(dA-dT)·поли(dA-dT), $E_{260} = 13600 \text{ м}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ (фирма «P.L. Biochemicals», США). ДНК фага Т2 (65% АТ, $E_{260} = 13200 \text{ м}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$), ДНК из тимуса телят (58% АТ, $E_{260} = 13300 \text{ м}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, фирма «Sigma»). Коэффициент молярного поглощения рассчитывался на 1 моль пар оснований ДНК. Концентрацию полинуклеотидов и комплексов в растворе определяли в буфере 10^{-4} ТРИС·HCl; $2 \cdot 10^{-4}$ М NaCl и диализовали против необходимого буфера. Ионная сила варьировалась от 10^{-4} М до $0,15 \text{ М}$ NaCl.

Комплексы переходных металлов, содержащие азотистые гетероциклы. Азотсодержащие комплексы выбраны нами таким образом, чтобы проследить зависимость между структурой лиганда, входящего в состав комплекса, и способностью комплекса к взаимодействию с ДНК. Лиганды можно расположить в ряд по мере усложнения их структуры:

I группа $\text{NH}_3 \rightarrow$ II тригидроксиметиламинометан (трис) $\rightarrow$ III пирролидон (П) $\rightarrow$ IV триазол $\rightarrow$ V 3- меркапто-4-амино-5-метил-1,2,4-триазол $\rightarrow$ VI нитрофуран (фуразонал – ФЗ).

Наиболее подходящим методом для изучения взаимодействия комплексов переходных металлов с протяженными полимерами нуклеиновых кислот гомо- и гетеронуклеотидного состава не обладали собственным дихроизмом в полосе поглощения нуклеиновых кислот, а спектральные изменения после связывания комплексов с ДНК оказывались весьма значительными (дихрограф «Yobin Ivon Mark III», Франция).

Проведенные нами исследования показали, что ионы переходных металлов, как входящие в состав многих ферментов «металлы жизни» Cu^{2+} и Co^{2+} , так и «чужеродные металлы» – Pd^{2+} и Pt^{2+} , формируют в структуре лекарственной молекулы новые активные центры, изменяющие в целом биологические свойства лекарственного соединения. Так, экспериментально показано, что образование комплекса переходного металла с нитрофуранами приводит к способности взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами. Нитрофураны в свободном состоянии не координируют с ДНК. Однако способность комплексов переходных металлов к координации с ДНК зависела от строения комплекса: CoF_3Cl_2 практически не взаимодействовал с нуклеиновыми кислотами в отличие от комплексов палладия, платины и меди.

Установлено, что катионы палладия, хелатированные по четырем валентным орбиталям, лежащим в одной плоскости (лиганд V), не взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами. Таким образом, можно предположить, что комплексы палладия не могут атаковать полимер в аксиальном направлении, а только в плоскости комплекса.

Комплекс $\text{Pd}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2$ способен связываться с ДНК. По-видимому, это явление можно объяснить тем, что в растворах диметилформамида и диметилсульфоксида NH_3 -группа «диссоциирует» от иона палладия и замещается на молекулу растворителя, при этом у комплекса появляется возможность для взаимодействия с основаниями ДНК (комплексы с VII и VIII лишены такой возможности из-за стерических и координационных трудностей).

Кроме природы центрального иона и количества лигандов в комплексе, на способность комплекса к взаимодействию с ДНК влияло строение лиганда, тип полидезоксирибонуклеотида и его конформация. Параметрами, отражающими тонкие процессы взаимодействия комплексов с нуклеиновыми кислотами, являются молярный дихроизм – ϵ (оптическая характеристика) и феноменологический стереохимический параметр – l_0 (структурная характеристика). Величина молярного дихроизма коррелировала со стереохимическим параметром, и обе величины зависели от структуры комплексного соединения и конформации нуклеиновой кислоты. Величина молярного дихроизма имела наименьшее значение на природной ДНК, находящейся в В-конформации, для комплекса транс- PdF_3Cl_2 , имеющего наиболее протяженные лиганды – молекулы фуразонала. У комплекса транс- $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ величина ϵ имела наибольшее значение на том же типе ДНК. Для остальных типов транс-комплексов палладия значения молярного дихроизма занимали промежуточное положение. Установлено, что на природной ДНК транс- PdF_3Cl_2 «накрывает» 5 пар оснований ДНК, то есть располагается вдоль оси полимера, а комплекс транс- $\text{PdТрис}_2\text{Cl}_2$ – около 0,5 пар оснований. Отметим, что фуразонал и тригидроксиметиламинометан являются промежуточными лигандами и, следовательно, величины ϵ и l_0 отражают структурные особенности расположения комплексов на ДНК относительно оси симметрии 2-го порядка полимера. Можно полагать, что транс- PdF_3Cl_2 располагается вдоль оси полимера, а транс- $\text{PdТрис}_2\text{Cl}_2$ перпендикулярно или под значительным углом к оси ДНК.

Между комплексом и парами оснований ДНК, вероятно, возникает координационная связь, так как не наблюдалось диссоциации комплекса с ДНК под влиянием хлорида натрия, гуанидинхлорида или мочевины даже при концентрации 6-8 М. Этот факт дает весомые указания на существенную роль именно координационных связей в стабилизации комплексов переходных металлов на ДНК, хотя нельзя исключить, по-видимому, значимость и других типов взаимодействий: электростатических, гидрофобных, вандерваальсовых или Н-связей с парами оснований ДНК. Геометрия лигандов, координированных с ионом палладия, позволяет нам высказать предположение о механизме взаимодействия комплексов с ДНК. Так, в комплексе цис- PdP_2Cl_2 остатки пирролидона расположены под углом 35-40° к плоскости центрального иона, то есть в целом молекула не является плоской. Поскольку интеркаляция комплекса PdP_2Cl_2 невозможна из-за неплоского строения молекулы комплекса, постольку этот комплекс и взаимодействует с ДНК по механизму внешнего присоединения. Поскольку характер спектральных изменений для комплексов K_2PdCl_4 , PdP_2Cl_2 , $\text{PdТрис}_2\text{Cl}_2$ и других был сходным, мы сделали вывод, что взаимодействие PdP_2Cl_2 и других комплексов происходит за счет внешнего присоединения к ДНК, а не за счет интеркаляции.

Практически для всех изученных комплексов сайт-специфические места связывания были определены или с использованием физических излучений (лазерного и рентгеновского), или по

усилению расщепления ДНК нуклеазой S1. Отметим, что нуклеаза S1 расщепляет сахарофосфатный остов ДНК преимущественно в тех местах, где имеются деформации вторичной структуры ДНК. В свою очередь, искажение вторичной структуры полидезоксирибонуклеотида указывает на вероятное место локализации комплекса. Очевидно, интенсивность и место расщепления ДНК различными комплексами определяется локальными изменениями во вторичной структуре ДНК и взаимной ориентацией активной группировки по отношению к парам оснований и сахарофосфатному остову нуклеиновой кислоты.

Нуклеаза S1, обладающая повышенной чувствительностью к деформациям вторичной структуры ДНК, интенсивно расщепляла нуклеиновую кислоту в местах связывания с ней PdP_2Cl_2 и $\text{PdTris}_2\text{Cl}_2$. Этот факт, вероятно, указывает на значительные деформации, возникающие во вторичной структуре ДНК при взаимодействии с ней указанных выше комплексов. Таким образом, комплексы, обладающие малыми размерами при взаимодействии с нуклеиновыми кислотами, вызывают значительные локальные деформации вторичной структуры полимера, затрагивая, вероятно, сахарофосфатный остов ДНК в отличие от систем, которые содержат в своей структуре нитрофурановые соединения и, следовательно, являются более протяженными.

Действительно, это подтверждается малыми величинами молярного дихроизма при связывании комплексов MeF_3Cl_2 ($\text{Me} = \text{Pd}^{2+}, \text{Pt}^{2+}, \text{Cu}^{2+}$) с ДНК тимуса теленка по сравнению с комплексами K_2PdCl_4 , PdP_2Cl_2 и $\text{PdTris}_2\text{Cl}_2$. Так, например, величина молярного дихроизма для комплекса K_2PdCl_4 при его взаимодействии с тимусной ДНК равна 4,3, а величина молярного дихроизма для комплекса PdF_3Cl_2 при взаимодействии с тимусной ДНК – 0,4. По-видимому, возникают стерические препятствия при «подходе» более «громоздкой» молекулы к полимеру, что имеет своим следствием уменьшение константы связывания комплекса с полимером и отсутствие конкуренции за связывающее место с нуклеазой S1. Фермент просто «сбрасывает» комплекс с нуклеиновой кислоты и расщепляет ее сахарофосфатный остов в том месте, где находился комплекс.

Для комплексов PdF_3Cl_2 , PtF_3Cl_2 , CuF_3Cl_2 , CoF_3Cl_2 получен отрицательный результат футпринтингового анализа. В то же время взаимодействие комплексов PdF_3Cl_2 , PtF_3Cl_2 и CuF_3Cl_2 с ДНК доказано методом кругового дихроизма и анализом электрофореграмм в агарозном геле с использованием ферментов – рестриктаз.

С другой стороны, комплексы PdP_2Cl_2 , $\text{PdTris}_2\text{Cl}_2$, $\text{CuTris}_2\text{Cl}_2$ обнаруживали определенную специфичность связывания с нуклеиновыми кислотами, что подтверждено анализом электрофореграмм в полиакриламидном геле, то есть методом футпринтинга. Точность данного результата обусловлена малыми размерами самого комплекса.

Проанализировав несколько типов фрагментов ДНК, различных по своей природе, мы установили следующие сайт-специфические места комплексов PdP_2Cl_2 и $\text{PdTris}_2\text{Cl}_2$: AC и CG-мотивы. Причем для комплекса $\text{PdTris}_2\text{Cl}_2$ мотив AC встречался в 10 случаях из 14. Для комплекса PdP_2Cl_2 мотив AC – в 5 случаях, мотив CG – в 5 случаях, мотив GC – в 2 случаях из 13 узнаваемых последовательностей.

На основании полученных результатов мы можем утверждать, что для комплексов палладия, координированных с «трисом» и пирролидоном, ведущим мотивом является аденин - (гуанин) - цитидиловое звено. Кроме того, различия в лигандах, возможно, и приводят к различиям в местах «посадки» на полимере. Однако следует иметь в виду, что это различие может быть обусловлено изомерией лигандов в комплексах, так как PdP_2Cl_2 является цис-изомером, а $\text{PdTris}_2\text{Cl}_2$ представляет собой транс-изомер. Интересно отметить, что в обоих мотивах присутствует пуриновое основание – аденин или гуанин.

Обнаружены различия в характере координации комплексов переходных металлов с нуклеиновыми кислотами. Связывание комплексных соединений с ДНК зависит как от структуры самого комплекса (природа центрального иона; цис-, транс-изомерия; размеры и пространственное расположение лигандов), так и от строения природных и синтетических ДНК.

1. P.B. Dervan. // *Science*, **V. 232**, N 4749, P. 464-471 (1986).
2. J.C. Francois, T. Saison-Behmoaras, C. Barbier, M. Chassignol., N.T. Tuong and C. Helene. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **V. 86**, P. 9702-9706 (1988).
3. J.T. Groves and T.P. Farrell. // *J. Am. Chem. Soc.*, **V. 111**, N 13, P. 4998-5000 (1989).

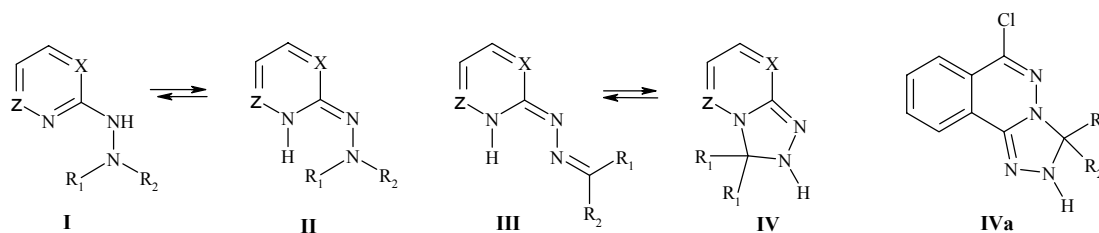
4. X. Hui, N. Gresh, B. Pullman. // *Nucleic Acids Res.*, **V. 18**, P. 1109-1114 (1990).
5. В.М. Белков, И.Ф. Крыницкая, Е.М. Волков, З.А. Шабарова, Н.Ю. Крайнова, Г.Н. Новодарова, М.Е. Вольпин // *Биоорг. химия*, **Т. 21**, N 6, С. 446-453 (1995).
6. Anders, W. Poppe, C. Herkt-Maetzky, E.G. Niemann, E. Hofer // *Biophys. Struct. Mech.*, **V. 10**, P. 11-30 (1983).
7. S.L. Grokhovsky, V.E. Zubarev // *Nucleic Acids Res.* **V. 19**, N 2, P. 257-264 (1990).
8. B.L. Lee, A. Murakami, K.R. Blake, S.B. Lin, and P.S. Miller // *Biochemistry*, **V. 27**, P. 3197-3203 (1988).

Бузыкин Б.И., Елисеенкова Р.М., Бадртдинова О.И.,
Аввакумова Л.В., Зябликова Т.А., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН
420088, Казань, ул. Арбузова, 8

Гидразиноазины нашли широкое применение как лекарственные средства (Апрессин или Hydralazin; Dihydralazin или Nepresol; Budralazin, Тодралазин или Endralalazine, или Binazyn, кадралазин, esagazine и др.) [1], препараты сельскохозяйственного назначения, компоненты электрооптических устройств и исходные продукты в синтезе гетероциклических соединений.

Структура реализующихся таутомерных форм гидразиноазинов (гетерилгидразин - гидразон гетерокетона **I** $\rightleftharpoons$ **II**, как один из видов амин-иминной таутомерии) определяется в основном природой гетероцикла, хотя природа заместителей в гидразинном фрагменте также может оказать существенное влияние на таутомерное равновесие первоначально фиксируемых форм **I**, **II**, **III**. Предполагалось, что с усложнением структуры гидразинного фрагмента могут реализоваться и другие виды таутомерных форм. Например, при переходе к азинилгидразонам карбонильных соединений [2-6] или к азинилформазамам (**III**, $R_2 = -N=NR$) [7, 8] в принципе могут реализоваться циклические таутомеры **IV** - аннелированные дигидро-1,2,4-триазолы.

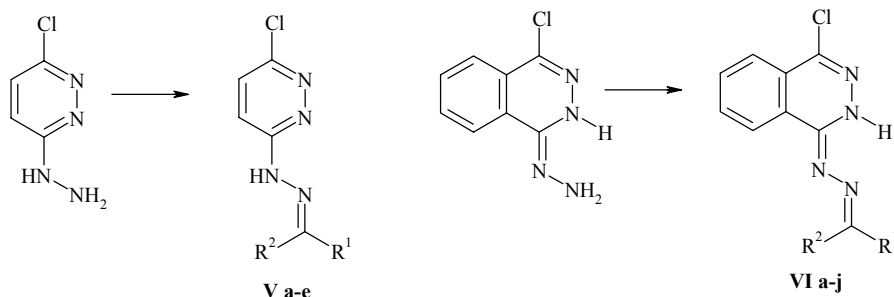


На основании данных УФ-спектроскопии и метода закрепленных структур ранее [9] нами был сделан вывод, что гидразинопириазин и продукты его конденсации с карбонильными соединениями в твердом виде и в растворах имеют строение гидразинного таумера **I** (3-гидразино-6-R-пиридазин и 6-R-пиридазин-3-илгидразоны). 1-Арилгидразиофалазины, 1-гидразиофалазин и продукты его конденсации с карбонильными соединениями, а также фталазинилгидразионы и фталазинилформазамамы в твердом виде и в растворах всегда имеют иминное строение **II** или **III** (арилгидразоны, незамещенные гидразоны и илиденгидразоны 4-R-1,2-дигидрофалазинов) [3-8,10]. Только для дифенилгидразинного производного удалось наблюдать переход в гидразинный таутомер **I** и зафиксировать таутомерное равновесие **I** $\rightleftharpoons$ **II** [10]. Образование ацилированных дигидротриазолов типа **IV** при ацилировании илиденгидразонов 4-R-1,2-дигидрофалазинов [6,11] и образование 1,2,4-триазоло[3,4-а]фталазинов из 1-фталазинил-5-фталазинилиденформазамамы [7,8] давало основание говорить о возможности существования циклических форм илиденгидразонов 4-R-1,2-дигидрофалазинов (**V**) - 2,3-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-а]фталазинов (**IVa**).

Детальное изучение гидразино- и гидразоноформ этих производных показало, что в обоих случаях происходит весьма существенное изменение пространственного строения молекул. Например, гидразоны 2(H)-1,2-дигидрофалазинов имеют строение Z-изомеров, а гидразоны 2-метил-1,2-дигидрофалазинов - E-изомеров [3-5, 7, 8, 10]. Аналогична ситуация и для илиденгидразонов, в том числе и для препарата будралазина, гидразинов и формазамамы [5, 7, 8]. N-Фталазинил-N-алкилгидразин и производные на его основе (гидразоны и т.д.) имеют существенное отклонение от плоскостного строения (большой поворот фрагментов вокруг связей $C_{II}-N$ и $N-N$, значительная пирамидальность аминного атома азота $N-C_{II}$) [12,13], что существенно изменяет условия взаимодействия электронных систем отдельных фрагментов и отражается на спектральных характеристиках модельных соединений.

Вопросам таутомерии гидразиноазинов в литературе уделяется мало внимания из-за сложности изучения этого вопроса, и чаще всего строение таких соединений описывается по традиции и без аргументации. В связи с этим мы решили привлечь для изучения строения производных гидразинопиридазинов и их аннелированных аналогов (гидразинофталазинов, 6-гидразино-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазинов, 6-гидразино-1,2,4-триазоло[3,4-a]фталазинов) не только УФ-спектроскопию, но и другие физические методы: ИК-Фурье и ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопию, а также рентгеноструктурный анализ (РСА).

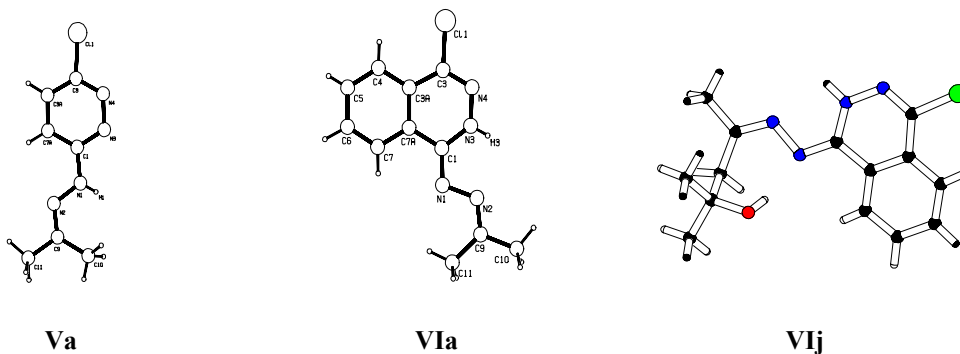
Были получены известные продукты конденсации гидразона 4-хлор-1,2-дигидрофталазинона и 3-гидразино-6-хлорпиридазина с ацетоном, ацетофеноном, ацетоновым спиртом, замещенными в пара-положение бензальдегидами, цикlopentanоном и циклогексаноном, а также продукт конденсации 2-гидразино-4-метилхинолина с анисовым альдегидом.

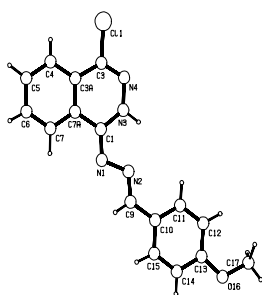


Va $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$;
Vb $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$;
Vc $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
Vd $\text{R}^1\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$;
Ve $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$.

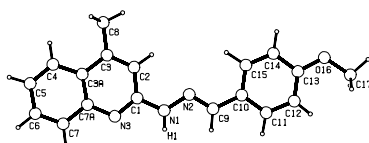
VI a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$;
VI b $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$;
VI c $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$;
VI d $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$;
VI e $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
VI f $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$;
VI g $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$;
VI h $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$;
VI i $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$;
VI j $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{C}(\text{OH})\text{Me}_2$.

С целью однозначного установления структуры соединения, повышения точности соотношения спектральных данных со структурой и выявления различных факторов, определяющих природу реализующегося таутомера (роль аннелирования бензольным и триазольным циклами, число и положение в гетероцикле атомов азота и др.), мы изучили методом рентгеноструктурного анализа строение пиридазинильного и фталазинильного производных ацетона (**Va**, **VIa**), продуктов конденсации гидразона 4-хлор-2(Н),1,2-дигидрофталазинона с 4-метоксибензальдегидом и с ацетоновым спиртом (**VIe**, **VIj**), а также 4-метилхинолин-2-илгидразона 4-метоксибензальдегида (**VII**) и 2-ацетил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-a]фталазина (**VIII**) – продукта ацетилирования Ac_2O смешанного азина **VIe**.

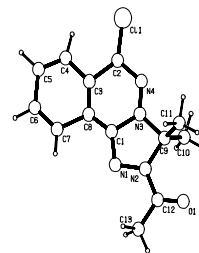




VIe



VII



VIII

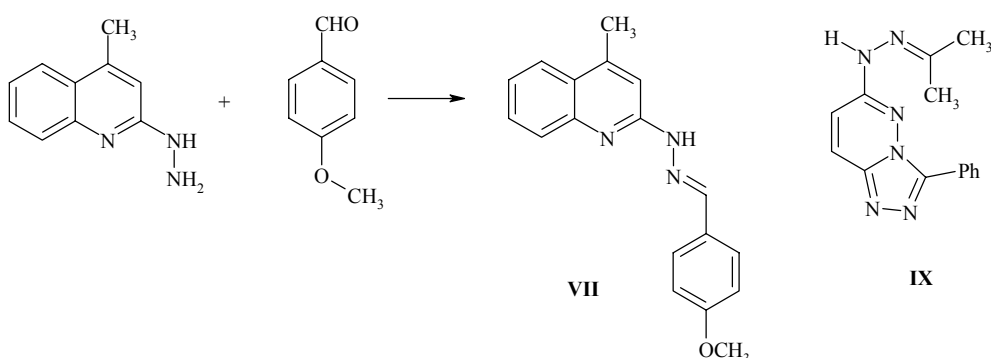
Таблица. Некоторые спектральные характеристики соединений V-IX

Соединения	R ¹	R ²	Выход, %	ЯМР ¹ H Растворитель, δ 8-Н в VI, м. д.	ЯМР ¹³ C, δ 1-C ^a , м. д.	ИК спектр, ν (NH) см ⁻¹ Вазелин CCl ₄ ^b
V a	CH ₃	CH ₃	50			3170 3366
V b	H	C ₆ H ₅	75			3204 3335
V c	H	4-MeOC ₆ H ₄	77			3207 3336
V d		-(CH ₂) ₄ -	67		164.9	3242 3360
V e		-(CH ₂) ₅ -	65			3255 3370
VI a	CH ₃	CH ₃	72	CD ₃ CN, 8.23	162.8	3318 3397
VI b	H	C ₆ H ₅	79	DMCO, 8.34	155.2	3390 3405
VI c	H	4-BrC ₆ H ₄	56			3396 3406
VI a ^{db}	H	4-ClC ₆ H ₄	53	DMCO, 8.36		3397 3406
VI e	H	4-MeOC ₆ H ₄	68		154.8	3397 3405
VI f	H	4-(Me) ₂ N C ₆ H ₄	56			3402 3404
VI g	CH ₃	C ₆ H ₅	62	DMCO-d ₆ , 8.34		3403 3399
VI h		-(CH ₂) ₄ -	59		175.2	3314 3398
VI i		-(CH ₂) ₅ -	64	CD ₃ CN + CCl ₄ , 7.93 м		3312 3397
VI j	CH ₃	CH ₂ C(OH)Me ₂	52	DMCO-d ₆ + CCl ₄ , 8.18		
VIII a	CH ₃	CH ₃	69		84.4	
VIII b		-(CH ₂) ₄ -	50		92.3	
IX a	CH ₃	CH ₃	65			3255 3366

Примечание: ^a CD₃CN/CCl₄. ^b CCl₄; c=1·10⁻⁴ М.

Небольшие смещения полосы поглощения ν(NH) в ИК-спектрах смешанных азинов (VIb-g) (см. таблицу), зарегистрированных для кристаллов (3395-3397 см⁻¹) и для растворов в CCl₄ и CHCl₃ при c = 1·10⁻⁴ и 1·10⁻⁵ М (3398-3406 см⁻¹), свидетельствуют о том, что эти соединения существуют и в кристаллах, и в растворах в единственной и одинаковой таутомерной форме. Методом РСА соединения VIe удалось однозначно установить, что он имеет строение смешанного азина (т.е. гидразонный таутомер типа II). Причем атом водорода при гетероциклическом атоме азота N-2 участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи (ВВС), которая сохраняется в изученных растворах. Этим и объясняются небольшие смещения полосы поглощения NH-группы при переходе к растворам (для CHCl₃ ν(NH) = 3399 см⁻¹, c = 1·10⁻³ М). Несмотря на участие группы NH смешанных азинов (VIb-g) в ВВС, значение ν(NH) для них значительно выше, чем ν(NH) фенилгидразонов соответствующих альдегидов (3334-3338 см⁻¹) [14]. Это согласуется с данными, свидетельствующими о более высоком значении ν(NH) иминных (гидразонных) форм (ν(NH) 3420-3450 см⁻¹) азинилиден- и азоилиденформазанов по сравнению с

$\nu(\text{NH})$ их аминных форм ($3330\text{--}3360\text{ см}^{-1}$) [8,]. Дополнительное подтверждение этому получено при анализе спектральных характеристик продукта конденсации 2-гидразино-4-метилхинолина с 4-метокси-бензальдегидом (**VII**).



В кристаллах по данным РСА это соединение имеет строение 4-метилхинолин-2-гидразона 4-метоксибензальдегида (**VII**), связанного межмолекулярными Н-связями $\text{NH}\cdots\text{O}$. Поэтому в кристаллическом виде в ИК-спектре оно имеет $\nu(\text{NH})$ при 3295 см^{-1} , которая сохраняется в растворе CCl_4 при концентрации $1\cdot 10^{-2}\text{ М}$. При концентрации $1\cdot 10^{-5}\text{ М}$ полоса поглощения при 3295 см^{-1} полностью исчезала и появлялась новая полоса поглощения группы NH при 3336 см^{-1} , соответствующая $\nu(\text{NH})$ свободного гидразона **VII**. Следовательно, можно сделать вывод, что переход от арилгидразонов к гетерилгидразонам не приводит к резкому увеличению $\nu(\text{NH})$, если сохраняется гидразонная структура. Введение гетероатома в арильное кольцо при переходе к азидам не превышает эффекта от обычных электроноакцепторных заместителей при арильном фрагменте.

Данные РСА продуктов конденсации гидразона 4-хлор-1,2-дигидрофалазина с ацетоном и с ацетоновым спиртом свидетельствуют об их азинном строении (имино-таутомеры **VIa** и **VIj**). Атом Н циклической группы NH участвует в образовании ВВС с терминальным иминным атомом N и в образовании межмолекулярных Н-связей другого типа, уже за счет участия второго циклического атома N фталазинового фрагмента. Эти димеры дольше сохраняются в растворах и распадаются до мономерных молекул при более низких концентрациях. Атом водорода группы OH в азине **VIj** образует ВВС с экзоциклической группой $\text{C}=\text{N}$.

ИК-спектры кристаллических образцов **VIa,h,i** - продуктов конденсации гидразона 4-хлор-1,2-дигидрофалазина с алифатическими кетонами (ацетоном, цикlopentаном и циклогексаном), - характеризуются наличием $\nu(\text{NH})$ в области $3312\text{--}3318\text{ см}^{-1}$, т.е. более низкими значениями, чем для производных ароматических альдегидов **VIb-f** и ацетофенона **VIg** (см. таблицу). В растворах CCl_4 эта полоса смещается к $3397\text{--}3398\text{ см}^{-1}$. Следует отметить, что для продукта **VIa** в CCl_4 уже при концентрации раствора $1\cdot 10^{-2}\text{ М}$ (кроме $\nu(\text{NH})$ при 3318 см^{-1}) наблюдается появление новой полосы поглощения NH - группы при 3397 см^{-1} . При концентрации раствора $1\cdot 10^{-4}\text{ М}$ $\nu(\text{NH})$ проявляется при 3397 см^{-1} . Можно предположить, что эти данные свидетельствуют о более прочных межмолекулярных Н-димерах с участием атомов азота гетероцикла по сравнению с Н-димерами, в образовании которых участвует атом азота илиденового фрагмента. Именно эти Н-связи азинов **VIa,h-j** обуславливают пониженные значения $\nu(\text{NH})$ их кристаллических образцов, а не наличие в кристаллах других таутомерных форм, как это предполагалось ранее [6]. В отличие от (**VI b-g**) соединения (**VI a, h-j**) лучше растворяются в органических растворителях, таких как CCl_4 , CH_3CN и C_6H_6 .

Выше отмечалось, что продукт конденсации 3-гидразино-6-хлорпиридазина с ацетоном в кристаллах имеет строение 6-хлорпиридазин-3-илгидразона ацетона (**Va**), образующего Н-димеры амидинового типа, но уже с участием не гидразонного атома N, а атома N пиридазинового цикла. По-видимому, этим обусловлены еще более низкие значения $\nu(\text{NH})$ в ИК-спектрах его кристаллических образцов. В растворах соединения **Va** в CCl_4 и CHCl_3 значение $\nu(\text{NH})$ равно 3366 см^{-1} , что близко значениям $\nu(\text{NH})$ нитрофенилгидразонов [14] и позволяет делать вывод о его гетерилгидразонном строении и в растворах.

Для кристаллов соединений **Vb** и **Vc** (продукты конденсации 3-гидразино-6-хлорпиридазина с бензальдегидом и анисовым альдегидом) характерны полосы поглощения группы NH при 3204 см^{-1} и 3207 см^{-1} соответственно. В случае их растворов в CCl_4 для данных полос поглощения обнаруживается концентрационная зависимость. В CCl_4 при концентрации $1 \cdot 10^{-2}$ М характер спектров этих веществ почти не отличается от их спектров в вазелиновом масле. При переходе к более разбавленным растворам ($c = 1 \cdot 10^{-5}$ М) наблюдается постепенное понижение интенсивности полосы поглощения NH-группы вплоть до ее почти полного исчезновения, которое сопровождается возникновением и симбатным ростом интенсивности новой полосы при 3336 см^{-1} , характерной для арил- и гетерилгидразонов.

Продукт конденсации 3-фенил-6-гидразино-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазина с ацетоном в кристаллах имеет $\nu(\text{NH}) = 3255\text{ см}^{-1}$, а в растворах CCl_4 - 3366 см^{-1} . Следовательно, можно сделать вывод, что он имеет структуру 3-фенил-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазин-6-илгидразина ацетона (**IX**), причем характер межмолекулярных взаимодействий в его кристаллах подобен таковым в пиридазинилгидразонах алифатических кетонов (**Va, d, e**). Кроме того, очевидно, что аннелирование пиридазинового цикла 1,2,4-тризольным кольцом по ребру *b* не приводит (в отличие от бензоаннелирования по ребру *c*) к изменению природы обсуждаемых таутомеров.

Илиденгидразонное строение соединений **VIa-j** в растворе подтверждено и спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектрах ПМР, как уже отмечалось ранее [3-5,7,10,12], сигнал протона 8-Н фталазинового цикла различен для соединений с илиденгидразонной или с фталазинилгидразинной структурой. Наличие в спектрах ПМР соединений **VIa-j** отдельного мультиплета 8-Н при 8,23-8,36 (ДМСО) или 7,93 ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$) свидетельствует о том, что и в более полярных растворителях у них сохраняется илиденгидразонная структура. Об отсутствии в этих случаях циклических таутомеров свидетельствует химический сдвиг δ для ^{13}C терминального атома С ($\text{C}=\text{N}$) илиденового фрагмента (154,8-175,2 м.д.) по сравнению с таковым ацилированного триазинофалазина **VIII** (83,4 м.д.) и его аналога (92,3 м.д.), полученного при ацетилировании циклогексанового производного **VI i**.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проводили по спектрам модельных соединений производных пиридинов, хинолинов [15], а также 1,4-дихлорфалазина и 1-метокси-4-хлорфалазина и литературным данным для констант спин-спиновой взаимодействия (КССВ) ^{13}C - ^1H шестичленных ароматических соединений [16-18]. Пределы значений КССВ ^{13}C - ^1H лежат: для углеродов 2-С, 3-С - вицинальные $^3J_{\text{CH}}$ 6,4-7,4; для 5-С, 8-С - прямые $^1J_{\text{CH}}$ 164,0-166,8, геминальные $^2J_{\text{CH}}$ 0-1,7, вицинальные $^3J_{\text{CH}}$ 5,8-7,5, дальние $^4J_{\text{CH}}$ 0-1,5; для 6-С, 7-С - прямые 163,0-164,6, геминальные $^2J_{\text{CH}}$ 0,8-1,1, вицинальные $^3J_{\text{CH}}$ 6,1-8,1; для 1-С, 4-С - вицинальные $^3J_{\text{CH}}$ 3,0-7,0 и дальние $^4J_{\text{CH}}$ 0-1,6 Гц.

ИК-спектры регистрировались на Фурье-спектрометре Vector-22 ("Bruker") с разрешением 4 см^{-1} (твердые образцы - в виде суспензии в вазелиновом масле между пластинками KBr; растворы в CCl_4 - в кюветах толщиной $d = 2\text{ см}$; концентрация растворов $c = 1 \cdot 10^{-1}$ - $1 \cdot 10^{-5}$ М). Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометрах Varian - T60 и Bruker WM-250 с рабочей частотой 250 МГц; спектры ЯМР ^{13}C - на приборе Bruker MSL-400 в смеси CD_3CN - CCl_4 при 43°C . Химические сдвиги рассчитывали относительно сигнала CCl_4 ($\delta = 96,0$ м.д.), при рабочей частоте 100,63 МГц. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюент: эфир - гексан - метанол, 6:3:1).

Соединения (**VI b-g**) получены в пропан-2-оле при кипячении в течение 15 мин с добавлением одной капли H_2SO_4 . Соединения (**VI a, h, i**) получены в CH_3CN при комнатной температуре. Соединения (**VI a-e**) получены в диоксане при нагревании в течение 2 ч.

4-Метилхинолин-2-илгидразон 4-метоксибензальдегида (VII). 1 г (0,006 моль) 2-гидразино-4-метилхинолина растворяли в 20 мл безводного этанола, добавляли 0,8 г (0,006 моль) анисового альдегида и 1-2 капли серной кислоты. Реакционную смесь кипятили 3 ч. Затем выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Выход соединения 1,1 г (65,5%), $T_{\text{пл}}$ 201-202 $^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CF_3COOH), δ м.д.: 2,72 (3H, CH_3), 3,87 (3H, OCH_3), 6,85-6,92 д (2H, 2CH), 7,0 с (1H, CH), 7,53 с (1H, CH), 7,6-7,67 д (2H, 2CH), 7,67-8,66 м (4H, 4CH). ИК-спектр (вазелин) ν , см^{-1} : 3296 (NH); (в CCl_4 , $c = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л): 3336 (NH). Найдено, %: С 74,52; Н 5,82; N 14,76. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 74,91; Н 5,84; N 14,43.

1. P.A. Reece. *Med. Res. Rev.*, **1**, № 1, 73-96 (1981).
2. J. Druey, B. H. Ringier. *Helv. chim. acta*, **34**, № 21, 195-210 (1951).
3. Б.И. Бузыкин, Н.Н. Быстрых, А.П. Столяров, С.А. Флегонтов, В.В. Зверев, Ю.П. Китаев. *ХГС*, № 3, 402-409 (1976).
4. Б.И. Бузыкин, Н.Н. Быстрых, А.П. Столяров, Ю.П. Китаев. *ХГС*, № 5, 690-698 (1978).
5. Н.Н. Быстрых, Б.И. Бузыкин, А.П. Столяров, Ю.П. Китаев. *ХГС*, № 5, 678-683 (1976).
6. Б.И. Бузыкин, Р.М. Елисеенкова, О.И. Бадртдинова, Л.В. Аввакумова, А.Т. Губайдуллин, Н.М. Азанчеев, И.А. Литвинов. *Тезис. докл. I-ой конф. по хим. гетероциклов, посвящ. памяти А.Н. Коста*. Суздаль, с. 117 (2000).
7. Б.И. Бузыкин, Н.Н. Быстрых. *Ж. орг. химии*, **19**, № 5, 1069-1079 (1983).
8. Б.И. Бузыкин, Н.Н. Быстрых. *Химия формазанов*, М., Наука, 1992, 376 с.
9. Б.И. Бузыкин, А.А. Максимова, А.П. Столяров, С.А. Флегонтов, Ю. П. Китаев. *ХГС*, № 11, 1536-1539 (1982).
10. Б.И. Бузыкин, Н.Н. Быстрых, А.П. Столяров, Л.В. Белова, Ю.П. Китаев. *ХГС*, № 5, 699-707 (1976).
11. R.F. Abdulla, N.D. Jones, J.K. Swaztrentdruber. *Chem. Ber.* **118**, № 12, 5009-5015 (1985).
12. Б.И. Бузыкин, Н.Н. Быстрых, А.П. Столяров, С.А. Флегонтов, Ю.П. Китаев. *ХГС*, № 4, 530-536 (1978).
13. А.А. Еспенбетов, Ю.Т. Стручков, Б.И. Бузыкин, Н.Н. Быстрых. А.П. *Изв. АН Казах. ССР, сер. хим.*, № 3, 69-74 (1984).
14. Б.И. Бузыкин, З.С. Титова, В.Д. Черепинский-Малов, Н.Г. Газетдинова, А.П. Столяров, И.А. Литвинов, Ю.Т. Стручков, Ю.П. Китаев. *Изв. АН СССР, сер. хим.*, № 3, 541-549 (1983).
15. Г. Леви, Г. Нельсон. *Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода*. 13. М., Мир, 1975. С. 125-133.
16. J.D. Memoy, N.K. Witson. *NMR of aromatic compounds*. 1982. 230. P. 230.
17. D.F. Ewing. *Organic Madnetic Resonance*. 1979. Vol. 12, № 9, P. 499.
18. *Спин-спиновое взаимодействие ^{13}C - ^{13}C и ^{13}C - ^1H в спектрах ЯМР органических соединений*. Под ред. В. А. Коптюга. Новосибирск, НИОХ СО АН СССР, 1989, 430 с.

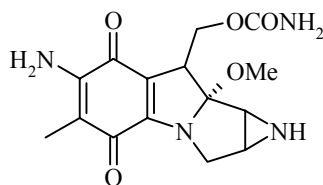
Новые возможности в синтезе митозенов, митомицинов и противоракового препарата ЕО-9

Бутин А.В., Строганова Т.А., Смирнов С.К.

*Проблемная научно-исследовательская лаборатория
Кубанского государственного технологического университета
350072, Краснодар, ул. Московская, 2*

Среди природных соединений, интерес к которым со стороны исследователей не иссякает на протяжении многих лет, особое место занимают митомицины. Первые митомицины были выделены и охарактеризованы исследователями японских и американских фармацевтических компаний [1].

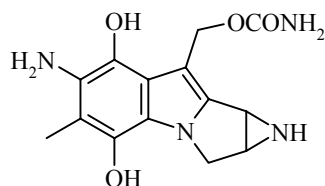
Подобный интерес к этому классу соединений объясняется тем, что уже на первых стадиях их изучения было установлено, что различные митомицины являются потенциальными антибиотиками и проявляют цитотоксические свойства. Однако в большинстве случаев их применение в клинических условиях ограничивается наличием нежелательных побочных эффектов. Исключением является митомицин С, который находит широкое применение как противоопухолевый препарат для лечения различных аденокарцином и показывает хорошие клинические результаты [2].



Митомицин С

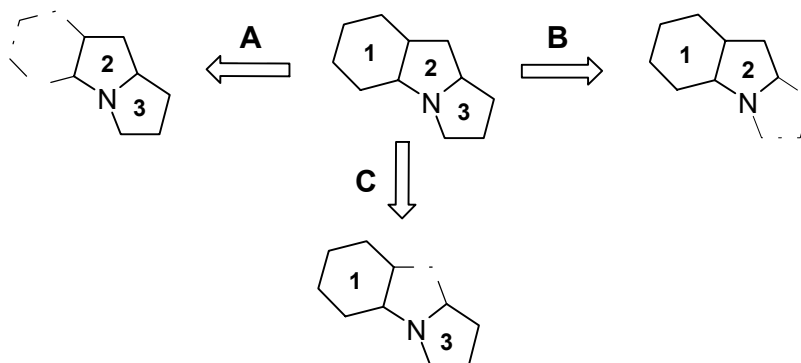
В настоящее время на стадии клинических испытаний находятся еще два родственных митомицину С препарата – ВМУ-25067 и KW-2149.

Кроме терапевтической активности, митомициноиды интересны механизмом взаимодействия с ДНК. Установлено, что сами по себе митомицины, в частности, митомицин С, не проявляют биологической активности. Для взаимодействия с ДНК требуется предварительная восстановительная активация молекулы митомицина, приводящая к образованию реакционноспособного интермедиата – митозена, который далее реагирует с молекулой ДНК [3].

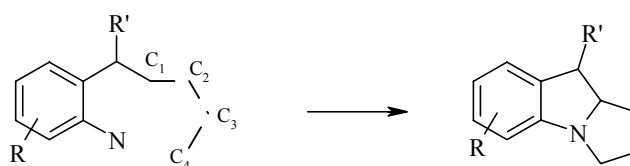


7-аминолейкоазиридиномитозен

Следует отметить, что основой структуры и митомицинов, и митозенов служит пирролоиндольный каркас. В настоящее время известно множество подходов к синтезу этой структуры, но в целом эти методы можно разделить на 3 основные группы:

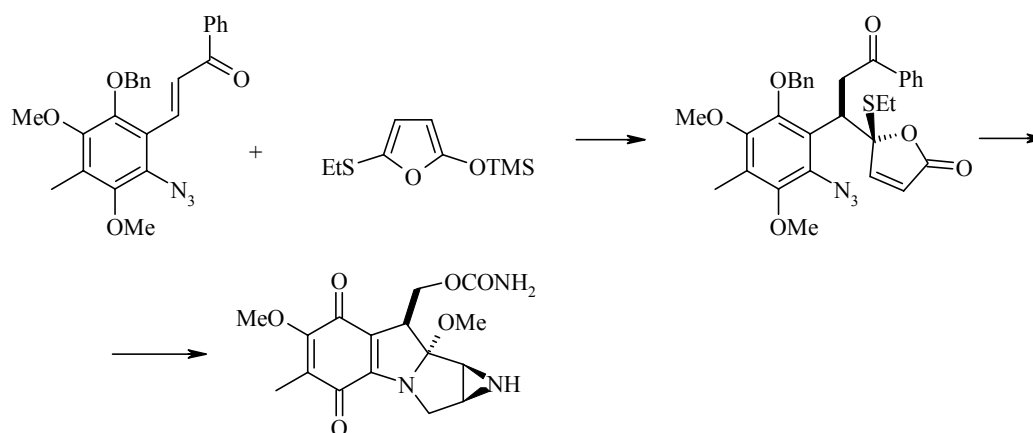


Среди способов, включающих синтез гетероцикла (пути В и С), распространен подход, позволяющий одновременно формировать 2 пиррольных кольца пирролоиндольной структуры.

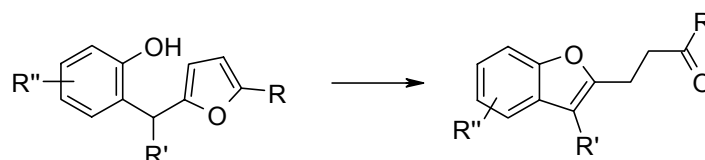


Известно, что фурановый цикл широко применяется в синтетической органической химии и может выступать в роли C0, C1, C4 билдинг-блоков.

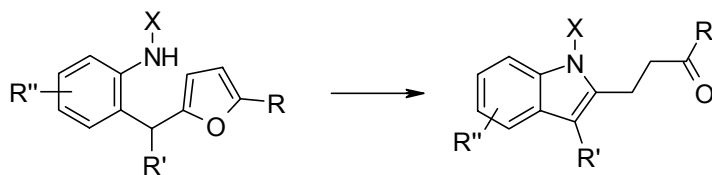
Использование фурана в качестве C4 билдинг-блока в полном синтезе митомицина А описано в работе японских исследователей [1b]:



Ранее [4] нами уже была показана возможность применения фуранового цикла в качестве C4 билдинг-блока для получения производных бензофурана:

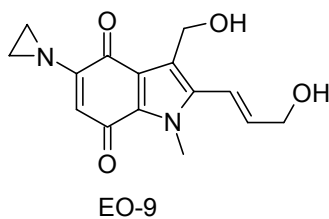


Введение в аналогичную реакцию бензилфуранов, содержащих в орто-положении бензольного кольца замещенную аминогруппу, позволяет синтезировать новые производные индола, содержащие в положении 3 индольного кольца оксоалканоновый фрагмент:



Синтезированные соединения являются прекрасными предшественниками для получения пирролоиндольного каракаса – основного фрагмента митомицинов и митозенов.

Кроме того, 3-оксоалкилиндолы могут быть использованы в синтезе такого известного противоопухолевого препарата, как EO-9.



1. a) F. Nakatsubo, T. Fukuyama, A.J. Cocuzza, Y. Kishi. *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 8115 (1977);
b) T. Fukuyama, L. Yang *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7881-7882 (1987).
2. K.A. Kennedy, S.G. Sligar, L. Polomski, A.C. Sartorelli. *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 2011-2016 (1982).
3. E.D. Edstrom, Tao Yu. *Tetrahedron*, **53**, 4549-4560 (1997), см. также цитируемые здесь ссылки.
4. A.V. Gutnov, A.V. Butin, V.T. Abaev, G.D. Krapivin, V.E. Zavodnik. *Molecules*, **4**, 204-218 (1999).

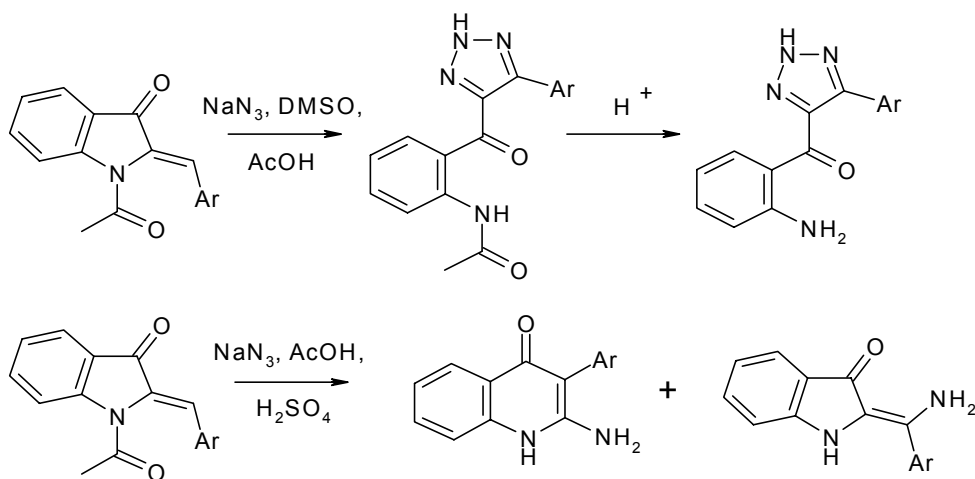
2-Арилиден-3-индолиноны в синтезе индологетероциклов и 4-хинолонов

У1

Вележева В.С., Гедзь Д.Е., Гусев Д.В., Перегудов А.С.,
Локшин Б.В., Клеменкова З.С.

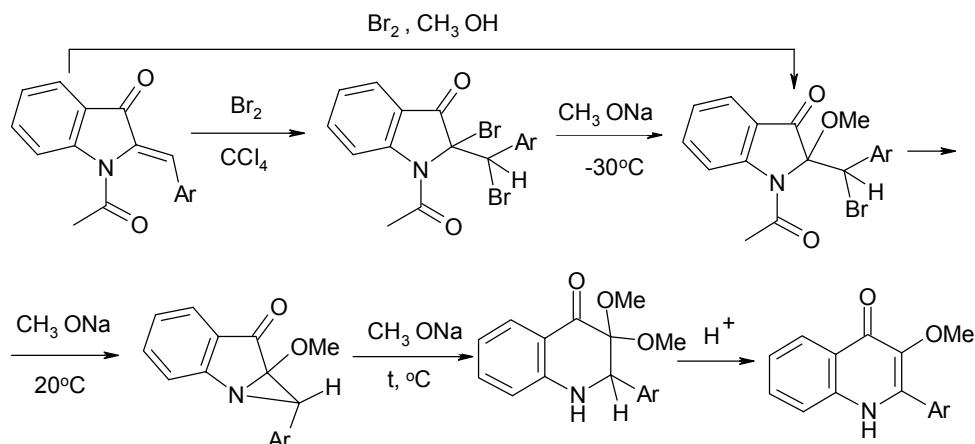
Институт элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова
117813, Москва, ул. Вавилова, 28

Видное место среди биологически активных гетероциклов природного и синтетического происхождения занимают конденсированные индолы, в которых индольный фрагмент сочленен ребром [a] или [b] с другим карбо- или гетероциклом. Многочисленные представители индологетероциклов стали прототипами синтетических лекарственных препаратов. Поэтому задача поиска биологически активных веществ в рядах индологетероциклов является вполне актуальной. Принципиальное значение для ее решения имеет появление новых реакций, синтетических методов и ключевых интермедиатов.



В середине 80-х годов мы установили, что 2-арилиден-3-индолиноны (индогениды) можно с успехом использовать в качестве ключевых соединений в синтезе конденсированных по ребру [a] и [b] индологетероциклов. Хотя 2-метилен-3-индолиноны, которые А. Байер назвал индогенидами, известны уже более 100 лет, они практически не применялись в синтетических целях. В своей работе мы использовали индогениды в новых синтезах пирано[3, 2-b]индолов [1], пирроло[1, 2-a]индолов [2, 3], δ -карболинов [1], а также пиридазино[4, 3-b]индолов [4], отдельные представители которых проявляют различные виды биологической активности. Изучая химические свойства индогенидов, мы установили, что при взаимодействии с электрофильными и нуклеофильными реагентами они проявляют разнообразную и зачастую не типичную для α , β -енонов реакционную способность. Так, под действием электрофильных реагентов они претерпевают не только реакции присоединения по экзоциклической связи $\text{C}=\text{C}$, но и замещения винильного атома водорода, а также рециклизацию индолинонового цикла в 4-хинолоновый. При действии нуклеофильных реагентов присоединение по экзоциклической связи $\text{C}=\text{C}$ индогенидов сопровождается процессами окисления и раскрытия индолинонового цикла, сами же продукты присоединения удавалось выделить лишь в исключительно редких случаях. При изучении выше-названных превращений нами были обнаружены две новые реакции - получение 4-(2-ацетиламинобензоил)-5-арил-1,2,3-триазолов и 2-амино-3-арил-4-хинолонов, протекающие при взаимодействии индогенидов с азидом натрия в среде $\text{DMCO}-\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ и $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{H}_2\text{SO}_4$

соответственно [5]. В последнем случае наряду с 4-хинолонами образуются 2-(α -аминоарил-метил)-3-индолины.



Нами также открыта реакция превращения дибром- и бромметоксипроизводных индогенидов в 2-арил-3-окси(алкокси)-4-хинолоны [6]. В этом многостадийном процессе, протекающем в одном сосуде, были выделены и охарактеризованы все промежуточные соединения, образующиеся в ходе трансформации индолинового цикла в хинолоновый.

В дальнейшем зарубежные исследователи нашли применение индогенидам в синтезе аналогов индоксильных алкалоидов, впервые выделенных из природных продуктов. В качестве ключевых интермедиатов индогениды используют при конструировании соединений, родственных алкалоидам из рода *Aristotelia* [7-9] и микотоксинам ряда бревинанамидов [10], а также при получении пирано[3, 2-b]индолов [11] и δ -карболинов [12].

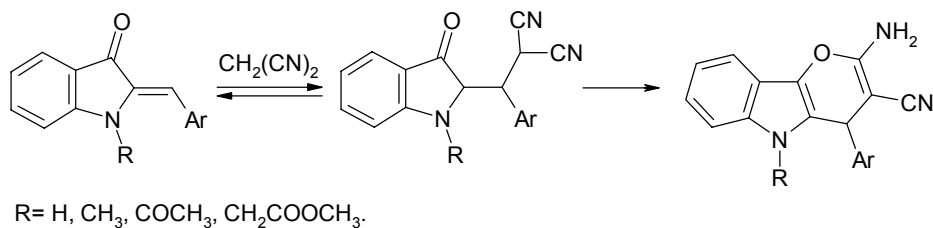
Несмотря на доступность индогенидов, получаемых конденсацией индоксила (полупродукт в синтезе индиго) или 1-ацетилиндоксила с ароматическими альдегидами, создаются новые способы синтеза этих веществ, а также их азааналогов. При этом применяются методы как «классической», так и «новой» химии, например гетеродиеновый синтез пирано[3, 2-b]индолов при катализе солями иттербия [11].

Целью настоящего исследования является разработка методов синтеза индологетероциклов и 4-хинолонов, основанных на превращениях 2-арилиден-3-индолинов и их производных.

Синтез пирано[3,2-b]индолов, пирроло[1,2-a]индолов и δ -карболинов

2-Арилиден-3-индолины представляют интерес как акцепторы Михаэля и синтоны Дильса-Альдера в синтезе различных гетероциклических систем, в том числе индологетероциклов. Аддукты индогенидов с нуклеофильными реагентами претерпевают разнообразные превращения, такие как внутримолекулярная циклизация, спонтанное дегидрирование, раскрытие индолинового цикла, самоконденсация и др. Однако закономерности протекания этих реакций изучены еще недостаточно.

Описанные в 1982 г. михаэлевские аддукты малондинитрила (МДН) с индогенидами [13] интересовали нас и как ключевые соединения для синтеза индологетероциклов, и в связи с изучением реакций окисления 2-замещенных индоксильных.



При воспроизведении ранее опубликованных результатов [13] мы установили, что авторы ошибочно приписали полученным соединениям строение дицианокетонов, находящихся в таутомерной оксинитрильной форме.

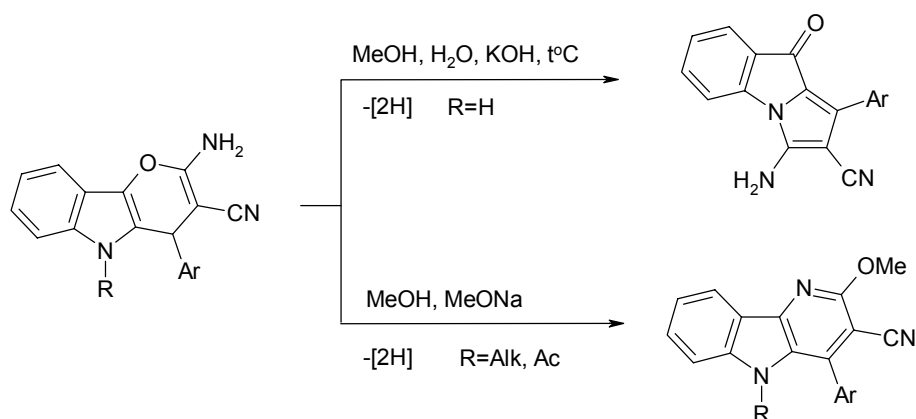
Оказалось, что первоначально образующиеся из индогенидов и малондинитрила михаэлевские аддукты не могут быть выделены, так как сразу циклизуются в пираноиндолы. Это превращение носит достаточно общий характер и протекает как с индогенидами, описанными Daisley (R=H, Me) [13], так и с 1-ацетилиндогенидами [1].

Мы также усовершенствовали метод синтеза пираноиндолов, для чего использовали катализ более сильным основанием – трет-бутилатом калия в трет-бутаноле (ранее для этих целей применяли вторичные и третичные амины). Благодаря этому изменению целевые продукты выделяются без хроматографической очистки с выходом 70-80%.

Как и Daisley [13], нам не удалось получить михаэлевские аддукты индогенидов с малоновым и циануксусным эфирами, а также продукты их последующей циклизации. В мягких условиях реакции не идут, а в жестких образуются лишь продукты деградации индогенидов, включая индиго. Мы полагаем, что только легкость циклизации аддуктов с МДН обеспечивает полноту протекания стадии михаэлевского присоединения. Очевидно, отсутствие такой движущей силы препятствует взаимодействию индогенидов с малоновым и циануксусным эфирами.

Продолжив изучение реакции рециклизации пирано[3, 2-b]индолов в пирроло[1, 2-a]индолы и δ -карболины, мы нашли условия, в зависимости от которых превращение протекает предпочтительно по тому или другому пути.

Рециклизации в пирролоиндолы благоприятствует нагревание пираноиндолов со свободным кольцевым атомом азота в водно-метанольной среде при катализе гидроксидами металлов.



δ -Карболины образуются при нагревании пираноиндолов в метиловом спирте в присутствии метилата натрия. Далее мы установили, что δ -карболины можно получать и непосредственно из индогенидов, действуя на них МДН в вышеназванных условиях. Выход целевых продуктов колеблется от умеренного до высокого.

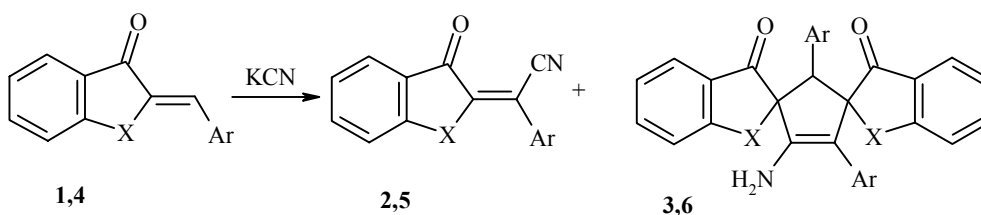
В результате проведенного исследования показано, что при взаимодействии с СН-кислотами индогениды оказываются мало реакционноспособными акцепторами Михаэля, если присоединение не сопровождается внутримолекулярной циклизацией. Рециклизация пирано[3,2-b]индолов в пирроло[1, 2-a]индолы и δ -карболины сопровождается спонтанным дегидрированием.

Реакции индогенидов с малондинитрилом можно использовать для препаративного получения 2-амино-4-арил-5-R-3-циано-4Н-пирано[3,2-b]индолов, 3-амино-1-арил-2-циано-пирроло[1,2-a]-9-оксо-9Н-индолов и 4-арил-2-метокси-3-циано- δ -карболинов.

Взаимодействие 2-арилиден-3-индолинонов с цианидами металлов

Ранее мы нашли реакцию для превращения индогенидов **1** со свободным атомом азота (NH-индогениды) в цианоиндогениды **2**, протекающую под действием цианидов щелочных

металлов [4] или ацетонциангидрина в присутствии основания. Это необычное превращение мы назвали *реакцией окислительного цианирования*. Замещение винильного атома водорода нитрильной группой протекает как в протонных (спирты), так и апротонных (ДМФА, ДМСО) растворителях. Реакция не является радикальной, так как протекает в присутствии ингибиторов свободных радикалов. Выход целевых веществ достигает 65-85% при использовании 3-5-кратного избытка цианирующего реагента. Образование продуктов присоединения HCN по экзоциклической связи $\text{C}=\text{C}$ при этом не наблюдалось. Превращение индогенидов **1** в цианоиндогениды **2** сопровождается образованием побочных спиродикетонов **3**, однако этот процесс можно подавить, проводя реакцию в разбавленных растворах.

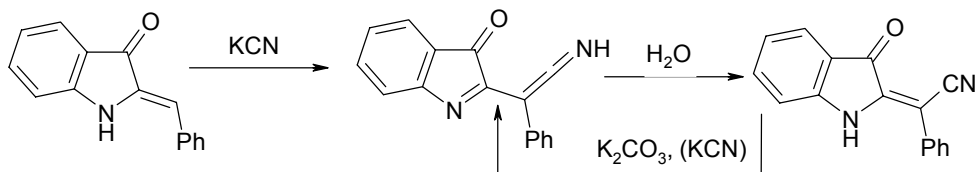


1,2,3: X = NH; **4,5:** X = NAlk, S, O; **6:** X = NAlk

В реакцию окислительного цианирования также вступают N-алкилиндогениды и их изоэлектронные S- и O- аналоги, однако целевые продукты при этом выделяются с выходом, не превышающим 20%.

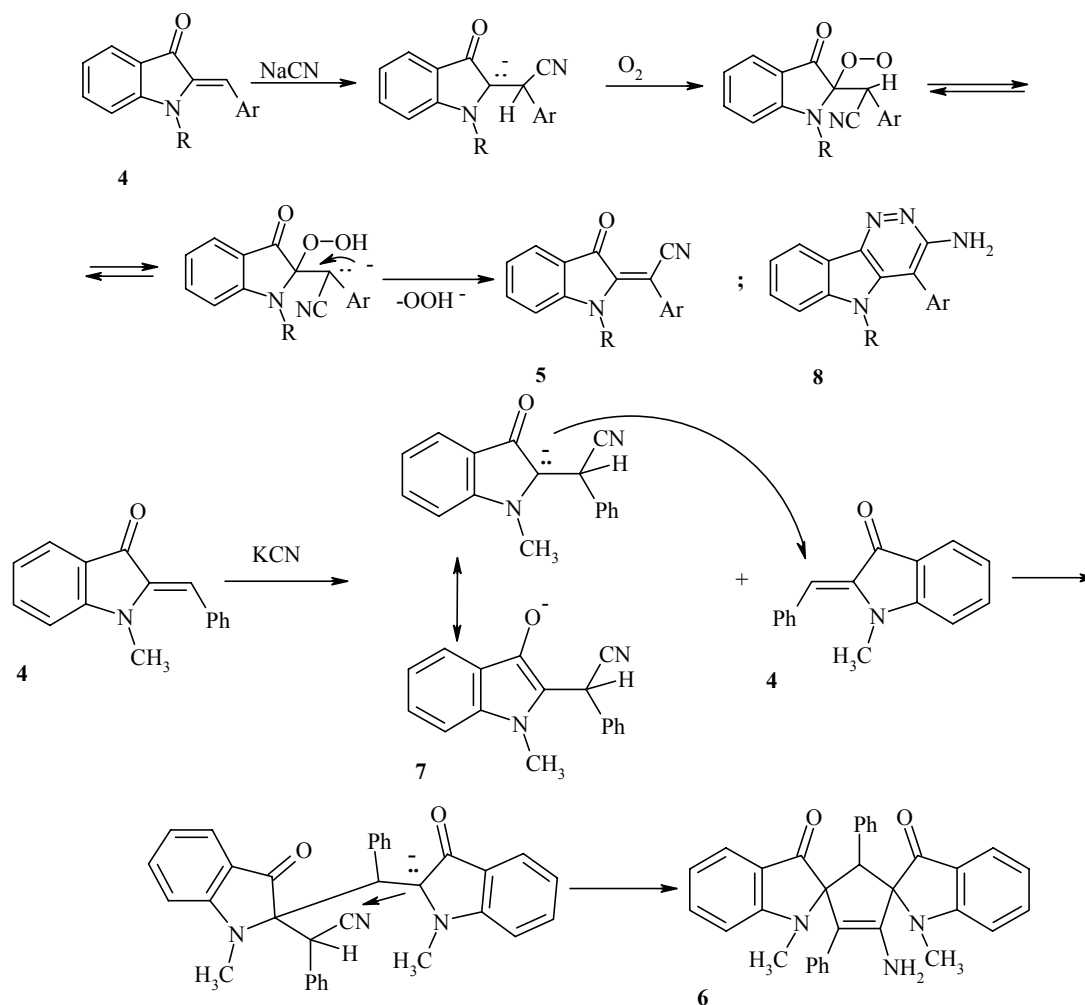
Различны и условия образования NH- и N-алкилцианоиндогенидов. NH-Индогенид **1** реагирует с KCN не только на воздухе, но и в атмосфере аргона; водород при этом не выделяется. Напротив, N-метилиндогенид **4** превращается в N-метилцианоиндогенид **5** лишь в присутствии кислорода воздуха, в атмосфере аргона он сохраняется в неизменном виде. Непрерывный контроль за ходом реакции вели методом ИК-спектроскопии и ТСХ.

В то время как N-метилцианоиндогенид **5** является непосредственным продуктом взаимодействия N-метилиндогенида **4** с цианирующим реагентом, аналогичная реакция NH-индогенида приводит к образованию кетенимина. Последний лишь после обработки реакционной массы водой превращается в NH-цианоиндогенид **2**. Кроме того, мы наблюдали новый вид таутомерии - превращение NH-цианоиндогенида в кетенимин, протекающее под действием оснований и цианидов металлов.



Среди продуктов взаимодействия N-метилиндогенида **4** с KCN был также обнаружен спиродикетон **6**. Его образование можно объяснить нуклеофильным присоединением цианид-иона к экзоциклической связи $\text{C}=\text{C}$ индогенида **4** с последующей стабилизацией возникающего при этом енолята **7** взаимодействием с еще одной молекулой субстрата **4**.

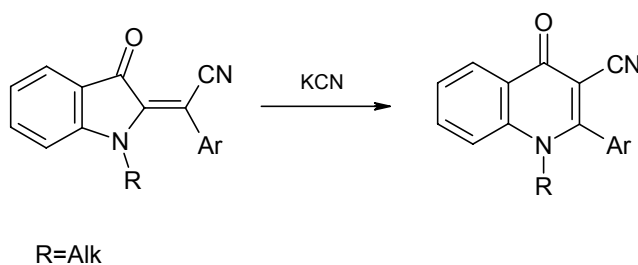
Очевидно, что аналогичная схема может объяснить и образование спиродикетона **3** со свободными группами NH. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что реакции цианирования NH- и N-метилиндогенидов протекают по разным механизмам, хотя 1-я стадия и в том, и в другом случае представляет собой характерное для α,β -енонов присоединение синильной кислоты к углеродной связи $\text{C}=\text{C}$. В случае N-метилиндогенида **4** промежуточный продукт присоединения HCN или его енолят **7** окисляются кислородом воздуха, что характерно для 2-алкилиндоксидов. Схему превращения можно изобразить следующим образом:



Изучение механизма образования NH-цианоиндогенидов является целью нашего дальнейшего исследования. Лучший результат в синтезе N-алкилцианоиндогенидов был достигнут при алкилировании NH-цианоиндогенидов галогеналкилами в присутствии сильных оснований.

Цианоиндогениды оказались ключевыми соединениями в синтезе 3-амино-4-арилпиридазино [4, 3-b]индолов **8**, отдельные представители которых проявляют выраженную противотуберкулезную активность [4].

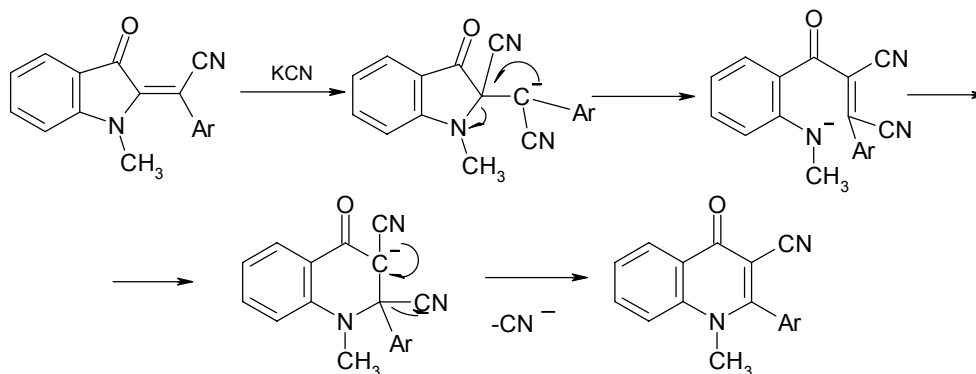
Новая реакция получения 1-алкил-2-арил-3-циано-4-хиолонов расширением цикла 1-алкил-2-δ-цианоарилметил-3-индолинонов



При изучении действия KCN на N-замещенные цианоиндогениды нами была найдена новая реакция расширения цикла последних до изомерных им 1-алкил-2-арил-3-циано-4-хиолонов. Она проводится при нагревании N-алкилцианоиндогенидов в спирте (или выдерживании в ДМСО при

20°C) в присутствии каталитических количеств цианидов металлов. Выход целевых веществ достигает 60-70%.

Для объяснения этой реакции мы предлагаем следующий механизм. Движущей силой, вызывающей раскрытие пятичленного цикла, является отрицательный заряд, возникающий у экзоциклического атома С после присоединения к двойной связи C=C цианид-иона. Циклизация происходит путем присоединения отрицательно заряженного атома N к активированному нитрильными группами енону.



В случае справедливости данного механизма можно надеяться на получение 4-хинолонов с различными нуклеофильными заместителями в положении 3 хинолонового цикла. В литературе до сих пор был описан всего один такой цианохинолон с $\text{Ar}=\text{Ph}$ [14].

2-Арил-4-хинолоны - практически значимые соединения, так как являются структурной основой природных алкалоидов [15, 16], а их производные обладают различными видами биологической активности [17-19].

В последние десятилетия появилось множество методов получения 2-арил-4-хинолонов [20-25], в том числе основанных на использовании металлокомплексного катализа [26, 27]. Иногда эти превращения сопровождаются побочными реакциями [24], включая миграцию фенильного заместителя [27]. Как правило, эти методы применимы к синтезу 2-арил-4-хинолонов, не имеющих функциональных заместителей в положении 3 хинолонового цикла. Между тем наличие сложноэфирной группы в этом положении делает возможным синтез индено[1,2-*b*]-хинолин-11-онов, проявляющих высокую противовоспалительную активность [17].

Все вновь полученные соединения идентифицированы с помощью ИК- и ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Таким образом, полученные нами результаты и литературные данные показывают, что 2-арилиден-3-индолиноны существенно расширяют возможности синтеза конденсированных индолов и 4-хинолонов, представляющих интерес для биологических испытаний.

Работа выполнена при поддержке гранта CRDF RB2-2032.

1. Вележева В.С., Невский К.В., Суворов Н.Н. *ХГС*, 1985, 230-235. Новый метод синтеза δ -карболинов из индолинона-3 через пирано[3,2-*b*]индолы.
2. Вележева В.С., Невский К.В., Суворов Н.Н. *ХГС*, 1985, 276-277. Синтез пирроло[1,2-*a*]индолов на основе 2-арилиден-3-индолинонов.
3. Вележева В.С., Севедин В.П., Бару М.Б., Суворов Н.Н. *ХГС*, 1979, 1228-1230. Синтез производных пирроло[1,2-*a*]индолов на основе 1-ацетил-3-индолинона.
4. Вележева В.С., Маршаков В.Ю. и др. Патент 1556 079 (Cl CO7D487/04) Изобретения, 1992, (27), 232-233. Получение производных 3-амино-4-арил-пиридазино[4,3-*b*]индола.
5. Вележева В.С., Маршаков В.Ю., Мельман А.И., Курковская Л.Н., Суворов Н.Н., *ЖОрХ*, 1988, 24, 1531-1540. Превращение 2-арилметил-3-индолинонов в 4-[2-(ацетиламино)бензоил]-5-арил-1,2,3-триазолы.

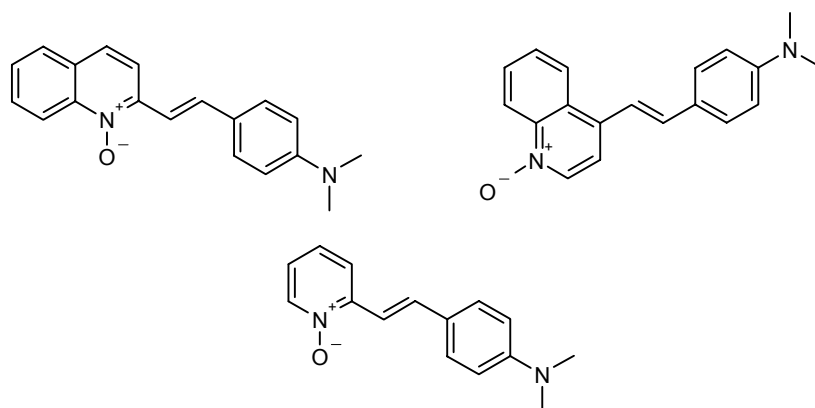
6. Вележева В.С., Мельман А.И., Польшаков В.Л., Анисимова О.С. *ХГС*, 1992, 279-280. Новый синтез 2-арил-3-окси (алкокси)-4-хинолонов расширением цикла 1-ацетил-2-арилметилден-3-индолинонов.
7. Stahl R., Galli R., Güller R., Borschberg H.J. *Helv. Chim. Acta*, 1994, **77**, 2125-2132. Алкалоиды растений семейства Aristotelia.
8. Güller R. Borschberg H.G. *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 865-868. Стереоселективное превращение псевдоиндоксидов в оксиндолы в одну операцию.
9. Borschberg H.J. *Chimia*, 1982, **45**, 329-340. Полный синтез и окислительные превращения алкалоидов Aristotelia.
10. Sanz-Cervera J.F., Glinka T., Williams R.M. *Tetrahedron*, 1993, **49**, 8471-8482 (см. также цитируемую здесь литературу). Биосинтез бревинамидов А и В: поиск биосинтетической реакции Дильса-Альдера.
11. Merour J.Y., Mamai A., Malapel B., Gadonneix P. *Tetrahedron*, 1997, **53**, 987-1002. Гетеродиеновое циклоприсоединение: синтез и окисление пирано[3,2-*b*]индолов в спиропроизводные.
12. Merour J.Y., Merour A. *Synthesis*, 1994, 767-768. Синтез замещенных пиридо[3,2-*b*]индолов (δ -карболинов).
13. Daisley R.W., Elagbar Z.A., Walker J. *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, **19**, 1013-1016. Реакция производных индол-3(2H)-она с некоторыми метиленактивными соединениями.
14. Coppola G.M., Hardtmann G.E. *J. Heterocyclic Chem.* 1979, **16**, 1605-1610. Химия 2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (изатового ангидрида)7. Реакции с анионами метиленактивных соединений, идущие с образованием хинолинов.
15. Michael G.P. *Natural Product Reports*, 1995, **12**, 77-89. Хинолиновые, хиназолиновые и акридоновые алкалоиды.
16. Coppola G.M. *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, **19**, 727-731. Химия 2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (изатового ангидрида). Синтез 2-арилхинолиновых алкалоидов.
17. Bala M., Michankow M. et al. *Pol J. Pharmacol. Pharm.*, 1983, **35**, 523-530. Активность производных 10-метиламино-11H-индено[1,2-*b*]хинолин-11-она (МВ-432).
18. Femandes P.B., Chu D.T. *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1988, **23**, 133-141. Хинолоны: биологическая активность и использование в медицине.
19. Wang J.P., Hsu M.-F., Raung Sh.-L., Kuo Sh.-Ch. *Naung-Schmeideberg's Arch. Pharmacol.*, 1994, **349**, 324-330. Подавляющее действие 2-фенил-4-хинолона на воспалительные процессы у мышей.
20. Tietze L.F., Modi A. *Med. Res. Rev.*, 2000, **20**, 304-322. Мультикомпонентные домино-реакции в синтезе биологически активных природных продуктов и лекарств.
21. Prakash O., Kumar D., Saini R.K., Singh S.P. *Synth. Commun.*, 1994, **24**, 2167-2172. Гипервалентное иодное окисление 2-арил-1,2,3,4-тетрагидро-4-хинолонов: легкий переход к 2-арил-4-хинолонам.
22. Tökes A.L., Antus S. *Libigs Ann. Chem.*, 1993, 927-929. Окислительная перегруппировка 2¹-ацетамидохалконов с нитратом таллия (III): новый путь к 3-арил-4(1H)-хинолонам.
23. Normi O.E., Peltonen C., Heikkila L. *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 2513-2515. 2-Арил-4-хинолоны и конденсированные хинолины из α -хлорарилиденмалонатов и родственных хлороэфиров.
24. Annunziata R., Ceninu S., Palmisano G., Tollan S. *Synth. Commun.*, 1996, **26**, 495-501. 4(1H)-Хинолиноновые алкалоиды. Эффективный синтез гравеолина восстановительной N-гетероциклизацией.
25. Chen B., Huang X., Wang J. *Synthesis*, 1997, 482-483. Удобный синтез 2-алкил-и 2-арил-4-хинолонов.
26. Torii S., Okumoto H., Xu L.N., Sadakane M., Shostakovsky M.V., Ponomarev A.B., Kalinin V.N. *Tetrahedron*, 1993, **49**, 6773-6784. Синтезы хромонов и хинолонов посредством катализируемого палладием карбонилирования о-йодфенолов и анилинов в присутствии ацетиленов.
27. Sologyi L., Batta G., Tökes A.L., *Liebigs Ann. Chem.*, 1992, 1209-1210. Синтез производных спиро[тетрагидрохинолино[1, 2, 3]тиадиазолов].

Биологические эффекты *in vitro* стерильных производных ряда хинолина и пиридина на примере клеток опухолевых линий

Волкова Т.О., Немова Н.Н.

*Петрозаводский государственный университет
185640, Петрозаводск, пр. Ленина, 33*

В настоящее время спектр азотсодержащих гетероциклических соединений, обладающих биологической и фармакологической активностями, увеличивается с каждым годом, в первую очередь за счет лабораторной и промышленной деятельности человека. Многие из подобного рода синтетических реагентов используются в онкологической практике, в частности, производные пиридина, пурина, антибиотики антрациклинового ряда. Некоторые из них являются действительными или потенциальными химическими мутагенами или канцерогенами. Показано [10, 12], что вещества, обладающие мутагенной или канцерогенной активностями, например, 4-нитрохинолин-1-оксид (4-NQO), или их метаболиты способны к ковалентному и нековалентному связыванию с макромолекулами клетки, в частности, с белками и нуклеиновыми кислотами. Образование подобных аддуктов может повлечь за собой задержку прохождения клеток по циклу, запуск той или иной программы фенотипической дифференцировки (конкретной специализации клеток), а при возникновении повреждений в ДНК - индукцию системы репарации и/или программированную клеточную гибель (апоптоз) [11, 13].



Имеющиеся в литературе сведения по биологической активности N-оксидированных производных гетероциклов посвящены в основном 4-NQO, информация же относительно активности других N-оксидированных соединений практически отсутствует. В связи с этим нами было изучено цитотоксическое, антипролиферативное, дифференцирующее и апоптогенное действия 2-(4'-диметиламиностирил)-хинолин-1-оксида (2-DQO), 4-(4'-диметиламиностирил)-хинолин-1-оксида (4-DQO) и 2-(4'-диметиламиностирил)-пиридин-1-оксида (DPyO) на эритролейкемические клетки человека K562.

Клетки иммортализованных опухолевых линий являются подходящей экспериментальной моделью для всестороннего изучения биохимических процессов, протекающих в клетках при обработке химическими реагентами с различным механизмом действия и способных в зависимости от условий, т.е. типа клеточной линии, времени инкубации, дозы реагента, индуцировать (ингибировать) ту или иную клеточную функцию, в том числе пролиферацию, дифференцировку, апоптоз.

Материал и методика исследования

В работе использовали клетки человеческой эритромиелолейкозной линии K562 (Всероссийский банк клеточных культур, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Клетки культивировали в полной среде: 89% RPMI 1640 с добавлением 11% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 mM L-глутамина, 40 мкг/мл гентамицина сульфата, 50 мкМ 2-меркаптоэтанола. В ходе проведения серии экспериментов культуры ставили в 24-луночных (96-луночных) микропланшетах в объеме 1 мл или 0,2 мл при начальной плотности посева 0,1 млн или 0,02 млн клеток K562 соответственно и инкубировали в течение 1-4 суток в присутствии изучаемых химических реагентов.

Численность клеток K562 определяли с использованием камеры Горяева; процент жизнеспособности оценивали по тесту с трипановым синим. Определение EC₅₀ клеток, инкубированных с реагентами, проводили по методу Тсуруо и др. [21].

Определение внутриклеточной концентрации гемоглобина проводили с помощью бензидиновой пробы [8].

Определение характера повреждений ДНК (1- и 2-нитевые разрывы) проводили по изменению параметров флуоресценции двух ДНК-тропных красителей: бромистого этидия (EtBr) и 4',6-диамидино-2-фенилиндола (DAPI) [1, 4]. В кювету с опытной пробой последовательно вносили DAPI (конечная концентрация – 0,1 мкг/мл; параметры интерференционных светофильтров: λ возбуждения – 357 нм, λ эмиссии – 444 нм) и EtBr (конечная концентрация – 4 мкг/мл; параметры светофильтров: λ возбуждения – 514 нм, λ эмиссии – 606 нм). Полосы пропускания для DAPI – 39 нм на возбуждение и 15 нм на эмиссию; для EtBr – 26 нм на возбуждение и 12 нм на эмиссию. Находили Δ EtBr и Δ DAPI, характеризующие изменение флуоресценции красителей при связывании с ДНК по формуле:

$$\Delta\text{EtBr}(\Delta\text{DAPI}) = I_1 - I_2 - (I_3 - I_4),$$

где I_1 – интенсивность флуоресценции пробы, содержащей клеточный лизат и EtBr (DAPI);

I_2 – интенсивность флуоресценции клеточного лизата;

I_3 – интенсивность флуоресценции EtBr (DAPI);

I_4 – интенсивность флуоресценции буфера.

Определение суммарной внутриклеточной концентрации никотинамидных коферментов $[\text{NAD}^+ + \text{NADH}]_i$ проводили по методу Ниссельбаума и Грина [17]. Для построения калибровочной кривой использовали β -NAD⁺.

Стирильные производные хинолина и пиридина синтезированы по оригинальной методике [9]. Индивидуальность полученных соединений подтверждена методами ТСХ и ВЭЖХ, а также по температурам плавления.

Достоверность полученных результатов оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования

В табл. 1 представлены величины TD₅₀ (токсическая доза соединения, приводящая к 50% гибели клеток) для изучаемых стирильных производных хинолина и пиридина. Из результатов следует, что максимальной токсичностью по отношению к клеткам в указанных условиях обладает DPyO (TD₅₀ 33,11 мкМ). При “замене” в химическом соединении пиридинового ядра на хинолиновое его токсичность по отношению к клеткам снижается, например, TD₅₀ для 2-DQO равна 208,93 мкМ, тогда как изменение положения стирильной группы в хинолиновом кольце не оказывает существенного влияния на цитотоксический эффект реагента (TD₅₀ для 4-DQO равна 221,28 мкМ). Пролиферация опухолевых клеток при обработке указанными соединениями ко 2-м суткам инкубации при всех вариантах полностью блокируется (данные не представлены).

Подавление пролиферации клеток тесно связано с индукцией того или иного пути дифференцировки [8, 20], а во многих экспериментальных системах с гибелью клеток по типу апоптоза [11]. Поэтому далее нами было изучено влияние стирильных производных хинолина и пиридина на изменение концентрации гемоглобина (основного маркера эритроидной дифференци-

ровки) в клетках K562, а также на установление взаимосвязи (или ее отсутствия) между дифференцирующим и апоптогенным действиями реагентов на клетки указанной линии.

Таблица 1. Концентрации стирильных производных хинолина и пиридина, приводящие к 50%-ной гибели клеток K562 в течение 2-х суток инкубации (TD_{50})

Реагент	TD_{50} , мкМ
2-DQO	208,93
4-DQO	221,28
DPyO	33,11

Примечание. TD_{50} хинолин-1-оксида равна 316,23 мкМ.

Клетки инкубировали в течение 2-х суток с варьируемыми концентрациями указанных реагентов, после чего была определена жизнеспособность клеток по тесту с трипановым синим.

Результаты, представленные на рисунке 1, свидетельствуют, что при действии DPyO на опухолевые клетки в течение 4-х суток инкубации наблюдается достоверное повышение концентрации гемоглобина по сравнению с необработанными клетками ($p < 0,05$). Следует отметить, что указанный эффект не был зарегистрирован при 2-суточной инкубации клеток с реагентом. Стирильные производные хинолина не оказывают влияния на изменение концентрации гемоглобина в клетках K562 (рис. 1). Известно [3], что N-окисированные производные хинолина, например, 4-нитрохинолин-N-оксид, способны образовывать с основаниями ДНК, в частности, с гуанином и аденином, ковалентные и нековалентные аддукты, а также сшивки ДНК-белок, что приводит к подавлению пролиферации, задержке продвижения клеток по циклу и, возможно, модуляции процессов дифференцировки. Не исключено, что помимо прямого взаимодействия указанных реагентов или их метаболитов с ДНК клеток определенный вклад вносит взаимодействие соединений (либо его отсутствие) с гемоглобином или гем-содержащими ферментами, приводящее к образованию молекулярных комплексов [7]. Показано, что при добавлении к раствору 2-DQO или DPyO раствора гемина (хлорофетрипропорфирина IX) наблюдается тушение флуоресценции реагентов, что свидетельствует согласно общепринятой интерпретации [5] о взаимодействии молекул N-оксидов (DQO, DPyO) с молекулами гемина и образовании комплекса. Аналогичный эффект имеет место при использовании вместо гемина гем-содержащих ферментов пероксидазы и каталазы. Кроме того, что DPyO способен образовывать комплексы с гемом или гем-содержащими ферментами, не исключено, что указанный реагент или его метаболиты могут использоваться в качестве косубстрата δ -аминолевулинатсинтетазой (пиридоксальфосфат-зависимая синтетаза) – ферментом матрикса митохондрий, катализирующим превращение глицина и сукцинил-КоА в δ -аминолевулинат в реакциях синтеза гема.

Согласно полученным результатам 2-DQO и 4-DQO обладают ярко выраженным апоптогенным эффектом по отношению к опухолевым клеткам (табл. 2). Индукция 1- и 2-нитевых разрывов в молекуле ДНК подтверждена методом двухпараметровой флуоресценции с использованием ДНК-тропных красителей – этидий бромид и DAPI. Двухсуточная инкубация клеток с исследуемыми соединениями показала статистически значимое увеличение флуоресценции EtBr и DAPI и соответственно только DAPI в вариантах с обработкой в случае стирильных производных хинолина и пиридина соответственно (табл. 2).

Таким образом, апоптогенное действие DPyO коррелирует с действием, модулирующим процессы дифференцировки в клетках K562, однако проявление обоих типов активности разделено во времени. Поэтому не исключено, что дифференцирующий эффект реагента на опухолевые клетки может являться следствием возникших в ДНК повреждений, которые, возможно, требуются для активации (репрессии) экспрессии генов того или иного пути дифференцировки клеток, в данном случае эритроидного. Ранее нами было показано [2], что при взаимодействии исследуемых соединений с ДНК имеет место сильный гипохромный сдвиг в УФ-спектрах ДНК, тогда как в случае хинолин-N-оксида и 2-метилхинолин-N-оксида подобного эффекта не наблюдается. В нашей системе наличие гипохромного сдвига при взаимодействии вышеуказанных соединений с ДНК коррелирует с их апоптогенной активностью.

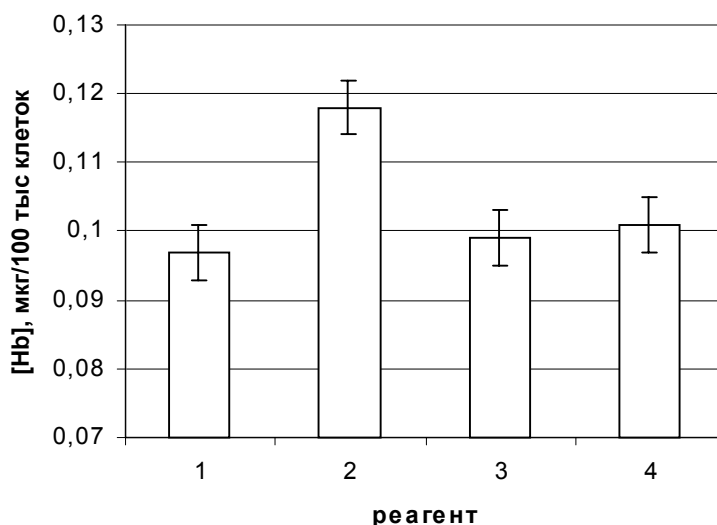


Рис. 1. Концентрация гемоглобина в клетках K562, обработанных 2-DQO, 4-DQO и DPyO, в течение 4-х суток.

Жизнеспособность клеток во всех вариантах сохранялась на уровне 85-90%.

Концентрация соединений составляла 0,1 мкМ.

1 – необработанные клетки K562; 2 – клетки, инкубированные с DPyO; 3 – с 2-DQO; 4 – с 4-DQO.

* достоверное отличие от контроля в отдельной серии опытов ($p < 0,05$).

Таблица 2. Параметры $\Delta EtBr$, $\Delta DAPI$ нуклеотидов клеток K562, обработанных стерильными производными хинолина и пиридина в течение 2-х суток инкубации

Реагент	$\Delta EtBr$	$\Delta DAPI$
Контроль	3,3±0,5	27,6±0,8
2-DQO (1 мкМ)	10,3±0,8*	48,1±0,7**
4-DQO (1 мкМ)	9,7±0,6*	36,4±0,7*
DPyO (1 мкМ)	5,2±0,8	34,7±0,8*

Примечание. Клетки K562 инкубировали в 96-луночных микропланшетах по 0,02 млн клеток/лунку.

*Достоверное отличие от контроля в отдельной серии опытов ($p < 0,05$).

**Достоверное отличие от контроля в отдельной серии опытов ($p < 0,01$).

Таблица 3. Концентрация никотинамидных коферментов $[NAD^+ + NADH]_i$ в клетках K562, обработанных стерильными производными хинолина и пиридина в течение 2-х суток инкубации

Реагент	$[NAD^+ + NADH]_i$, мкг/10 ⁵ клеток
Контроль	0,173±0,004
2-DQO (1 мкМ)	0,135±0,004*
4-DQO (1 мкМ)	0,148±0,003*
DPyO (1 мкМ)	0,159±0,002*

*Достоверное отличие от контроля в отдельной серии опытов ($p < 0,05$).

Параллельно в опухолевых клетках была определена концентрация никотинамидных коферментов $[NAD^+ + NADH]_i$ как маркеров активации процессов апоптоза и/или репарации. Оба процесса являются энергозависимыми, т.е. протекают с потреблением АТФ, а также никотинамидных коферментов, и в ряде случаев конкурируют за использование указанных соединений [6], внутриклеточный уровень которых в свою очередь может контролировать протекание как апоптоза, так и репарации [19]. Определение внутриклеточной концентрации никотинамидных коферментов на 2-е сутки инкубации показало достоверное снижение $[NAD^+ + NADH]_i$ во всех вариантах обработки клеток K562 стерильными производными хинолина и пиридина по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (табл. 3), что также коррелирует с запуском апоптоза в клетках.

Индукция апоптоза в клетках опухолевых линий представляет собой перспективный подход к использованию химических соединений в химиотерапии опухолей. Эритролейкемические клетки K562 – линия, отличительной чертой которой является отсутствие опухолесупрессорного белка p53 – главного индуктора апоптоза в ответ на повреждения ДНК [15]. Кроме того, клетки указанной линии экспрессируют значительное количество aberrантного bcr-abl-белка ($p210^{bcr-abl}$), способного супрессировать химически индуцированный апоптоз [16, 18]. Поэтому клетки K562 являются относительно устойчивыми к действию известных антиопухолевых агентов, и индукция в них апоптоза происходит по независимому от белка p53 механизму. Не исключено, что один из таких механизмов при действии изучаемой группы ксенобиотиков на опухолевые клетки может быть связан с увеличением секреции митохондриями гем-содержащего белка цитохрома с и модуляцией количества или активности антиапоптотических белков семейства Bcl-2 [14].

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 99-04-49442).

1. А.Г. Анисимов, И.А. Болотников. *Цитология*. Т. **41**, № 8, 680-684 (1999).
2. А.Г. Анисимов, Т.О. Волкова, А.А. Чекмасова и др. *Цитология*. Т. **42**, № 3, 258 (2000).
3. М.М. Виленик. *Закономерности молекулярно-генетического действия химических канцерогенов*. М.: Наука, 1977-144 с.
4. С.Д. Иванов / Автореф. дисс. д-ра биол. наук. С-Петербург, 1992, 40 с.
5. *Молекулярные взаимодействия* / Под ред. А.М. Бродского. М.: Мир, 1984.
6. В.А. Тронов. *Цитология*. Т. **41**, № 5, 405-411 (1999).
7. Ю.П. Черномордая, А.Г. Анисимов, В.П. Андреев. / В сб.: *Актуал. тенденции в органич. синтезе на пороге новой эры*. С-Петербург, 1999, с. 191.
8. L.C. Andersson, K. Nilsson, C.G. Gahmberg. *Int. J. Cancer*. Vol. **23**, 143-147 (1979).
9. V.P. Andreev, E.G. Batocyrenova, A.V. Ryzhakov et al. *Chem Heterocycl Comp*. Vol. **374**, 1093-1102 (1998).
10. S.W. Ashurst, G.M. Cohen. *Int. J. Cancer*. Vol. **28**, 387-392 (1981).
11. A. Benito, M. Silva, D. Grillot et al. *Blood*. Vol. **87**, 3837-3843 (1996).
12. C. Heidelberger, J. Environ. *Path. Toxicol.* Vol. **3/4**, 69-87 (1980).
13. P. Jeannesson, R. Lahilil, B. Chenais et al. *Leuk. Lymphoma*. Vol. **26**, 575-587 (1997).
14. R.M. Kluck, E. Bossy-Wetzel, D.R. Green et al. // *Science*. Vol. **275**, 1132-1136 (1997).
15. O. S. Kremenetskaya, N.P. Logacheva, A.Y. Baryshnikov et al. *Oncol. Res*. Vol. **9**, 155-166 (1997).
16. A. McGahon, R. Bissonnette, M. Schmitt et al. *Blood*. Vol. **83**, 1179-1187 (1994).
17. J.S. Nisselbaum, S. Green. *Analyt Biochem*. Vol. **27**, 212-217 (1969).
18. S. Ray, G. Bullock, G. Nunez et al. *Cell Growth Differ*. Vol. **7**, 1617-1623 (1996).
19. C. Richter, M. Schweizer, A. Cossarizza et al. *FEBS Lett*. Vol. **378**, 107-110 (1996).
20. D.W. Sehy, L.E. Shao, A.L. Yu et al. *J. Cell Biochem*. Vol. **50**, 255-265 (1992).
21. T. Tsuruo, H. Iida, S. Tsukagoshi et al. *Cancer research*. Vol. **41**, 1967-1972 (1981).

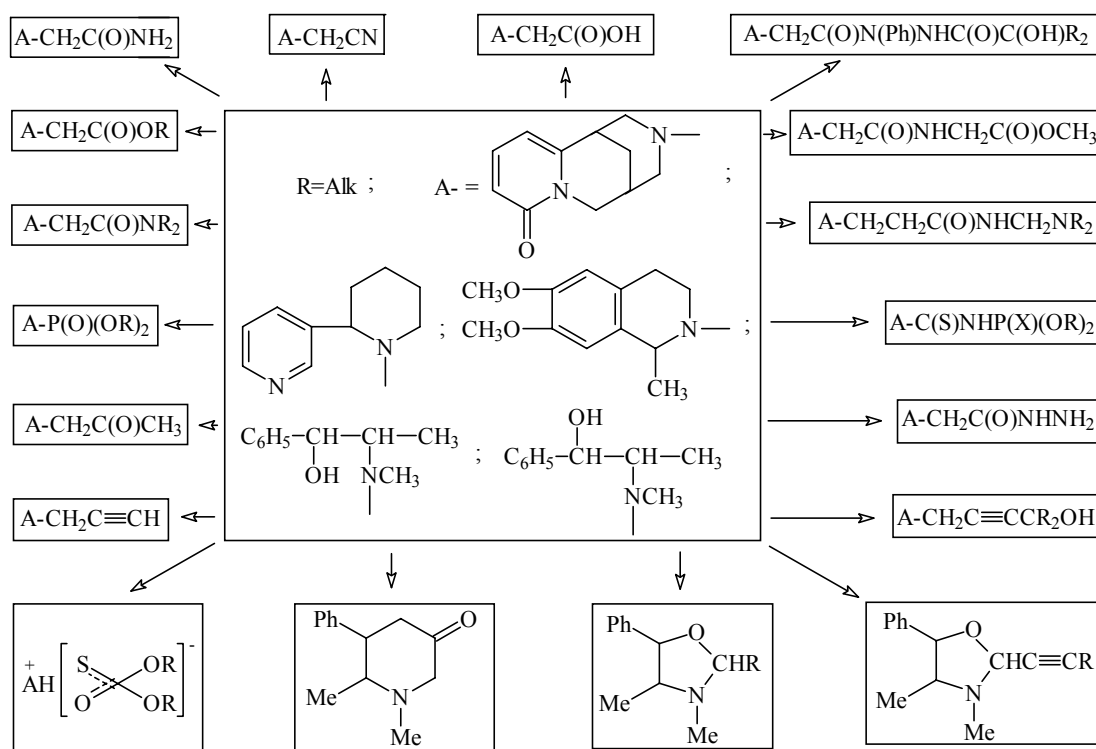
Поиск и скрининг новых биоактивных соединений на основе некоторых промышленно доступных алкалоидов

У2

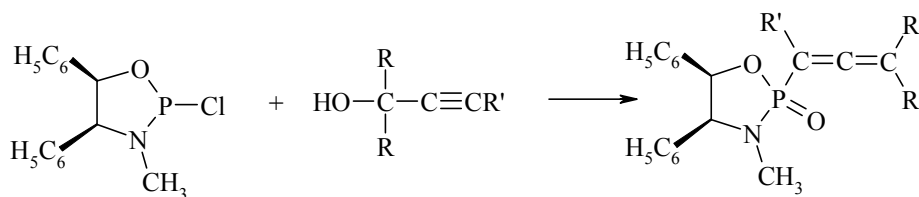
Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Касенов Р.З., Журинов М.Ж.

Институт органического синтеза и углехимии МОН Республики Казахстан
470061, Караганда, ул. 40 лет Казахстана, 1

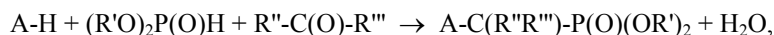
В Институте органического синтеза и углехимии МОН РК в течение ряда лет в результате систематических исследований проработана принципиальная схема целенаправленного поиска новых биоактивных веществ на основе широко известных в медицине алкалоидов – цитизина, анабазина, 1-эфедрина, d-псевдоэфедрина, лупинина и др. Результаты этих исследований привели к синтезу их потенциально биоактивных амидофосфатных, аминокислотных, тио- и дитиофосфатных, оксазолидиновых, аминотрильных, тиомочевинных, ацетиленсодержащих и др. производных (см. схему).



В условиях классической реакции Тодда-Атертона алкалоиды легко образуют конечные амидофосфаты с выходом 75-88%. При этом установлено, что ряд амидофосфатов эфедринных алкалоидов может подвергаться самопроизвольной гетероциклизации с образованием 1,3,2-оксазофосфолановых соединений. Изучение этой реакции привело к разработке стереоселективного метода синтеза оптически активных алленовых 1,3,2-оксазофосфоланов [1]. Показано, что процесс протекает через стадию согласованной 1,3-сигматропной перегруппировки промежуточно образующихся ацетиленовых спиртов.



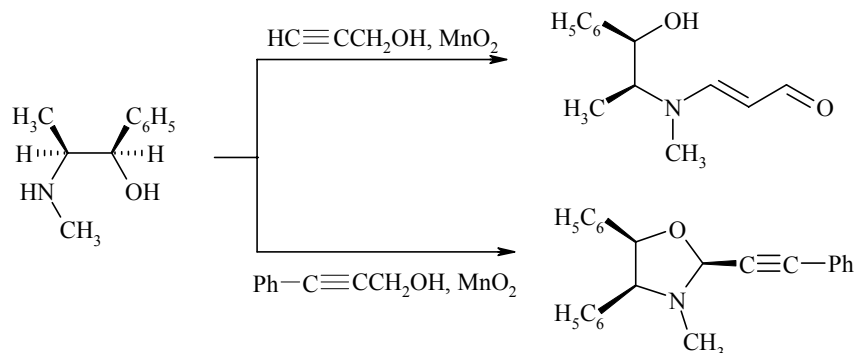
Аминофосфонатные производные алкалоидов синтезированы в условиях реакции Кабачника-Филдса.



где R' = алкилы, R'' = R''' = H, алкилы

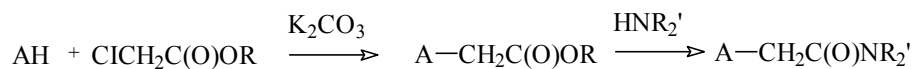
Применение краун-эфиров позволяет осуществить данную реакцию в более мягких условиях и с достаточно высокими выходами целевых продуктов (65-91%). Осуществление реакции фосфонметилирования с эфедриновыми алкалоидами приводит к образованию 1,3-оксазолидинов (выходы 95-97%). Диастереоселективность образования оксазолидинов зависит от природы растворителя и строения реагирующих веществ [3].

С целью получения ацетиленовых аминоспиртов на основе l-эфедрина и d-псевдоэфедрина проведено окислительное сочетание изучаемых алкалоидов с пропаргиловым и фенилпропаргиловым спиртами в присутствии активной двуокиси марганца в бензоле. Процесс окисления оксиметильной группы пропаргилового спирта сопровождается одновременным присоединением амина (алкалоида) по активной тройной связи образующегося альдегида [4]. В случае фенилпропаргилового спирта объемный и насыщенный электронами фенильный радикал, по-видимому, препятствует присоединению аминов по тройной связи в образующемся фенилпропаргиловом альдегиде, в результате чего основным продуктом реакции является 1,3-оксазолидин.



Замещенные 1,3-оксазолидины при взаимодействии с различными магнийорганическими соединениями претерпевают раскрытие цикла с образованием N-алкилированных продуктов. На механизм раскрытия оксазолидинового кольца оказывают влияние электронные и стерические особенности реагирующих веществ: удаление π-электронов от реакционного центра способствует протеканию реакции.

Алкилирование алкалоидов алкиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в ацетоне в присутствии поташа приводит к их сложным аминоэфирам (выходы 65-86%). В дальнейшем эти соединения путем аминолитиза (морфолином, пиперидином, гидразин гидратом и др.) превращены в аминокамиды (выходы 72-84%).



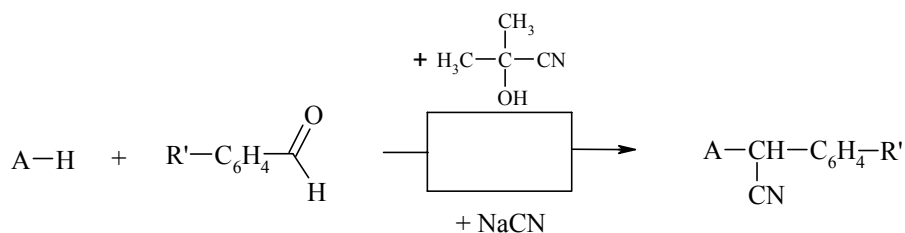
где AH = алкалоиды: цитизин, анабазин, сальсолидин, эфедрин и псевдоэфедрин

Особый интерес представляют исследования по синтезу и изучению свойств оптически активных α -аминонитрилов, которые могут быть основой для синтеза новых потенциально биоактивных соединений - различных α -аминоамидов, α -аминокислот, α -аминоамидов и т.д. Синтез α -аминонитрилов на основе изучаемых алкалоидов осуществлялся взаимодействием последних с циангидринами различного строения [5].



где $X = \text{CH}_2, \text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2$

Взаимодействие алкалоидов с нитрилами в присутствии ароматических альдегидов приводит к образованию новых представителей α -аминонитрилов.



Кислотный гидролиз полученных α -аминонитрилов приводит к соответствующим α -аминоамидам с выходами 40-48%.

Синтезированные вещества прошли испытания на различные виды биологической активности. Установлено, что введение различных фосфор- и серосодержащих фрагментов приводит к значительному снижению токсичности веществ. Среди амидофосфатных, тио- и дитиофосфатных производных алкалоидов найдены вещества, обладающие высокой афигицидной, инотропной, нейротропной и антибактериальной активностью. Ряд аминокислотных соединений проявил высокую гепатопротекторную активность.

1. М.Ж. Журинов, А.М. Газалиев, С.Д. Фазылов. *Химия эфедриновых алкалоидов*. Алма-Ата: Наука, 1990, 144 с.
2. А.М. Газалиев, М.Ж. Журинов, С.Д. Фазылов. *Новые биоактивные производные алкалоидов*. Алматы: Гылым, 1992, 208 с.
3. С.Д. Фазылов, А.М. Газалиев, Л.М. Власова. *ЖОХ*. **66**, 5, 872 (1996).
4. О.А. Нуркенов, А.М. Газалиев, Б.К. Сулейменов, М.Ж. Журинов. *ЖОХ*, **67**, вып. 12, 2059 (1997).
5. А.М. Газалиев, О.А. Нуркенов, М.Ж. Журинов. *Химия α -аминонитрилов*. Алматы: Гылым, 1998, 132 с.

Новый синтез производных индолизидиндиона и пиролизидиндиона из аминокислот

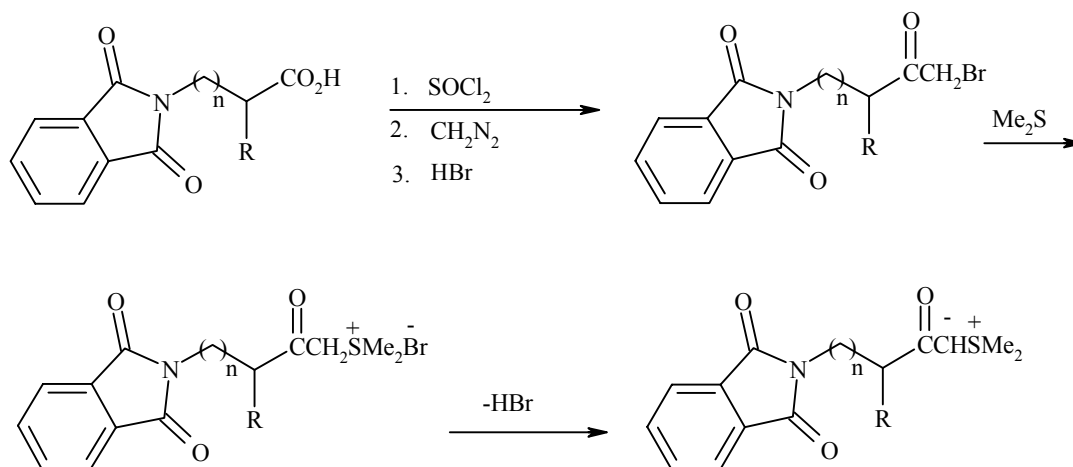
Галин Ф.З.¹, Лакеев С.Н.², Муллагалин И.З.¹,
Майданова И.О.², Толстиков Г.А.^{1,3}

¹Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71

²Институт биологии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 69

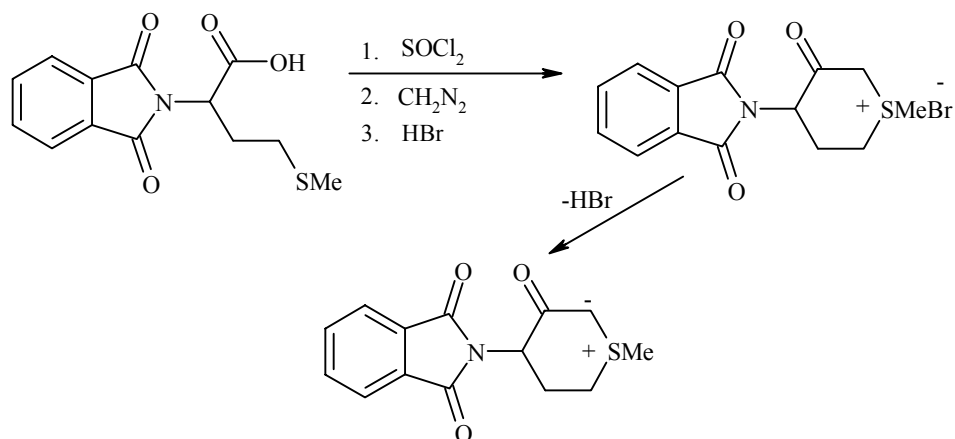
³Институт органической химии СО РАН
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

Значительный интерес в последнее время вызывает применение сульфониевых илидов в органическом синтезе [1]. В течение нескольких лет работа нашей группы была сосредоточена на исследованиях реакций фталимидосодержащих кетостабилизированных сульфониевых илидов, синтезированных из аминокислот.

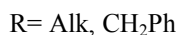
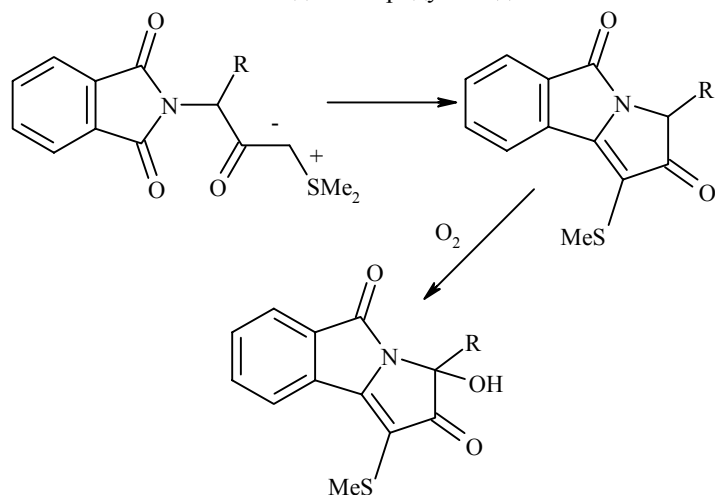


R=H, Alk, CH₂Ph. n=0,1

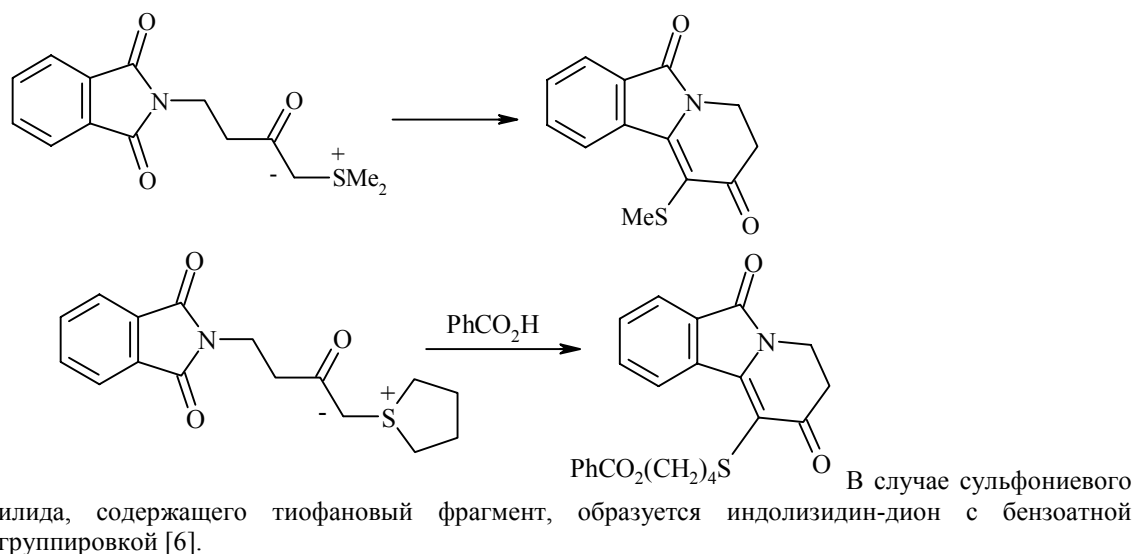
α -Бромкетоны получали из соответствующих N-фталоиламинокислот по реакции Арндта-Эйстерта с выходом не менее 80%. При взаимодействии α -бромкетонов с диметилсульфидом образуются с высоким выходом кристаллические сульфониевые соли, депротонирование которых дает илиды с практически количественным выходом. Мы установили, что в результате всех трансформаций α -аминокислот оптически активные центры сохраняются, что позволяет получать оптически активные сульфониевые илиды [2]. В случае метионина наблюдается образование циклического сульфониевого илида [3].



Полученные нами сульфониевые илиды вступают в обычные для илидов реакции с акцепторами Михаэля, давая, как правило, 1,2-дизамещенные циклопропаны. Интересно отметить, что взаимодействие илидов с акрилонитрилом сопровождается 1,3-перегруппировкой промежуточного бетаина и приводит к 1,1-дизамещенным циклопропанам [4]. При изучении реакций полученных илидов было отмечено образование побочных продуктов в количестве не более 15%. Проведение термоллиза илидов в ацетонитриле или без растворителя при уменьшенном давлении позволило повысить выход этих продуктов до 25% и 35% соответственно.

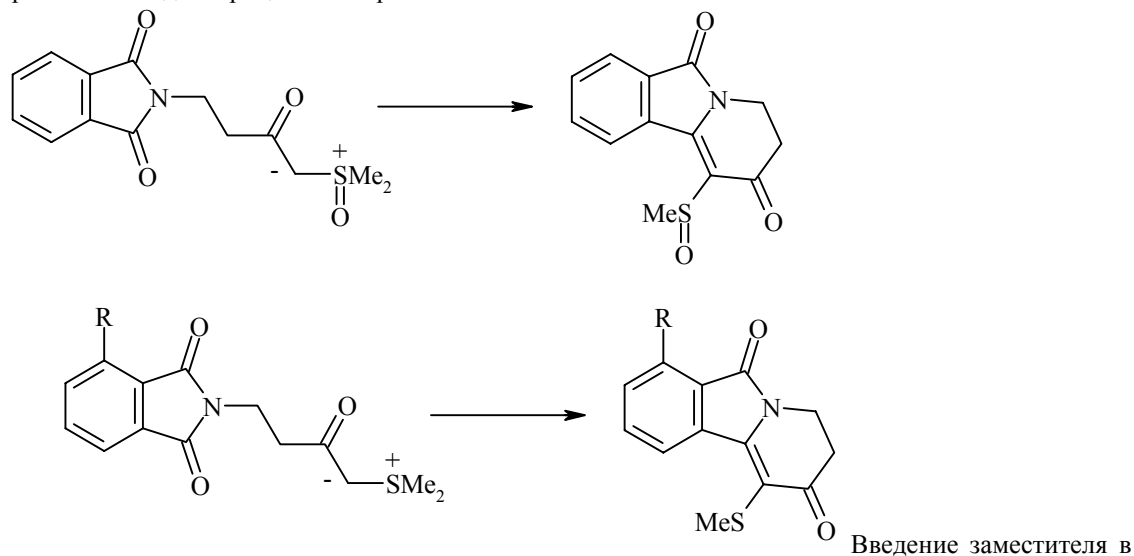


Было установлено, что при нагревании сульфониевых илидов, синтезированных из α -аминокислот, протекает реакция внутримолекулярной циклизации с образованием пирролизидиндионов, которые легко окисляются уже на воздухе до третичных спиртов. Внутримолекулярная циклизация сульфониевого илида, полученного из β -аланина, в котором карбанионный центр удален от CO -групп фталимидного фрагмента на 4 атома C , приводит к образованию индолизидиндиона с выходом 27% [5]. Известно, что в случае фосфониевых илидов выход продуктов реакции Виттига повышается в присутствии бензойной кислоты. Проведение циклизации сульфониевых илидов в присутствии эквимольного количества бензойной кислоты (толуол, 110°C) позволило нам увеличить выход гетероциклов до 86%. В реакционной смеси был обнаружен также метилбензоат.



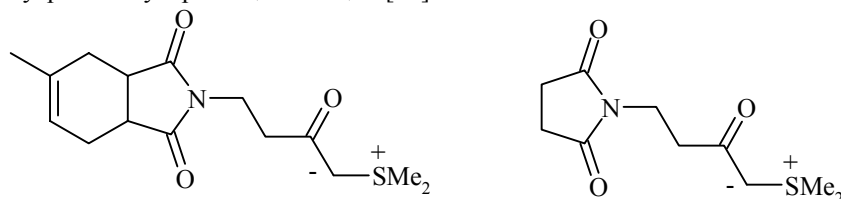
Более длинноцепочечные сульфониевые илиды, полученные из γ - и δ -аминокислот, не вступают в реакцию внутримолекулярной циклизации, а образуют в качестве основных продуктов кетосульфиды и кетобензоаты. Строение полученных гетероциклов однозначно следует из данных РСА [7], масс-спектрометрии [8] и ЯМР ^{13}C [9].

Мы обнаружили, что подобную циклизацию претерпевает также сульфоксониевый илид, синтезированный ацилированием илида Кори хлорангидридом фталилзащищенной аминокислоты, при этом выход гетероцикла не превышает 45%.

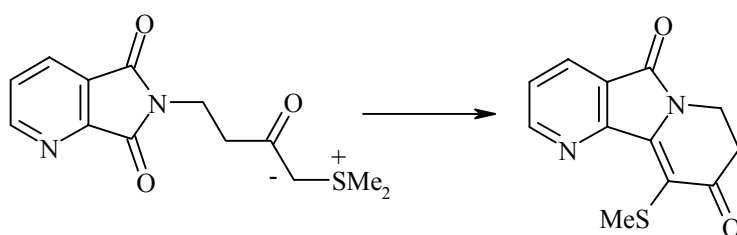


Нитрогруппа в 4-м положении фталимидного фрагмента сульфониевого илида не оказывает существенного влияния на направление циклизации, и соотношение образующихся изомеров примерно равно.

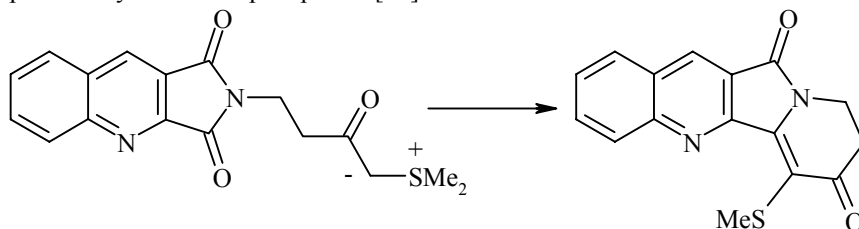
Сульфониевые илиды, содержащие в своем составе 4-метил-1,2,3,6-тетрагидрофталевою или пирролидин-2,5-дионную группы, в аналогичных условиях не образуют продуктов реакции внутримолекулярной циклизации [10].



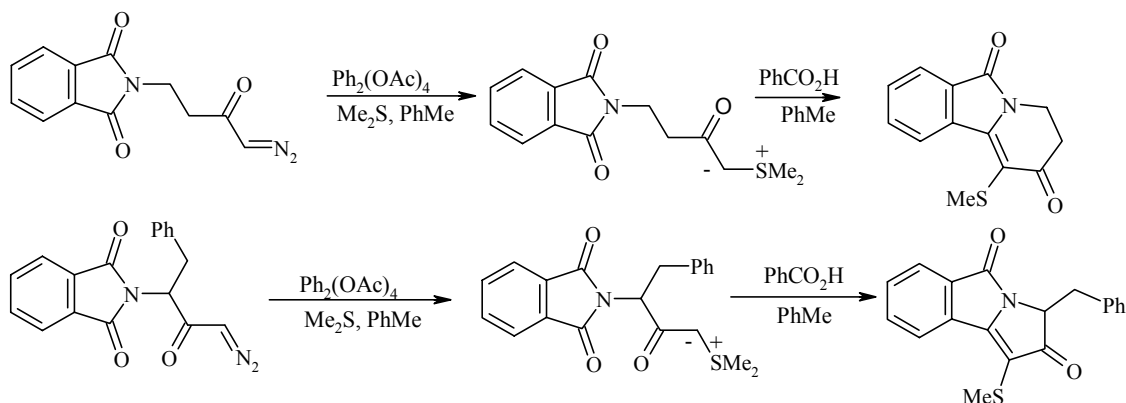
Илид, синтезированный из ангидрида пиридиндикарбоновой кислоты и β -аланина, в условиях реакции внутримолекулярной циклизации образует единственный трициклический продукт с выходом 58% [11].



Использование в реакции циклизации илида, полученного из хинолиндикарбоновой кислоты и β -аланина, открывает новый путь к синтезу аналогов алкалоида камптотецина, являющегося противоопухолевым препаратом [12].

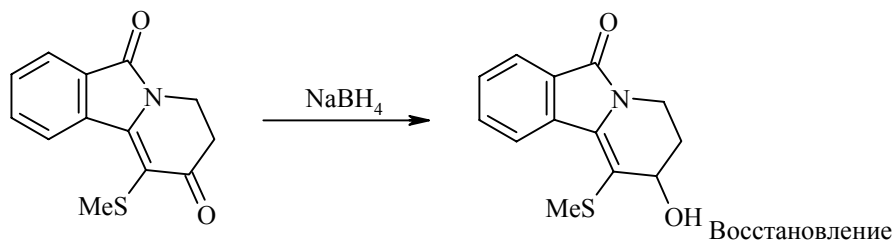
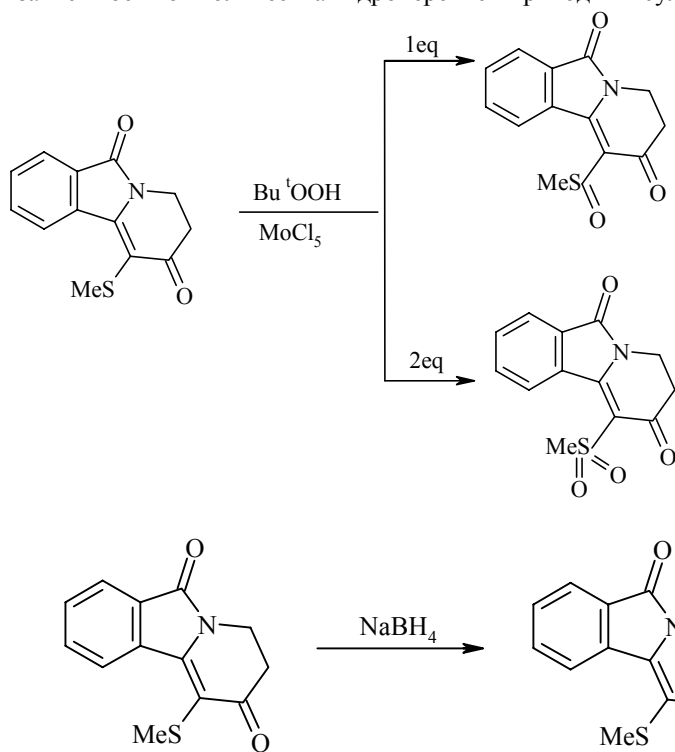


Следует отметить, что использование солевого метода получения сульфониевых илидов имеет ограничения, связанные с уменьшением растворимости промежуточных бромкетонов и тем более сульфониевых солей. Нами разработан более эффективный путь синтеза гетероциклических соединений с индолизидиндионой и пирролизидиндионой структурами. Установлено, что каталитическое разложение диазокетонов, полученных из фталевого ангидрида и α - или β -аминокислоты, в присутствии диметилсульфида при 40°C приводит к илидам серы, которые образуют соответствующие гетероциклы с выходом не более 15% и 10% соответственно.



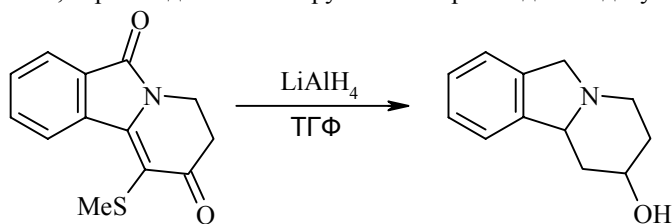
Проведение реакции при 80°C повышает выход этих соединений до 40%. При добавлении эквимолярного количества бензойной кислоты выход гетероциклов достигает 65% и 60% соответственно.

Известно, что природные вещества, содержащие индолизидиндионовые и пирролизидиндионовые структуры, обладают уникальными биологическими свойствами. В связи с этим четко просматривается потенциальная возможность использования полученных ранее гетероциклов в синтезе полициклических биологически активных соединений. В продолжение исследований нами проведены некоторые химические трансформации гетероцикла, полученного из β -аланина. Окисление сульфидной группы гидроперекисью *трет*-бутила в присутствии MoCl_5 в зависимости от количества гидроперекиси приводит к сульфоксиду или к сульфону.

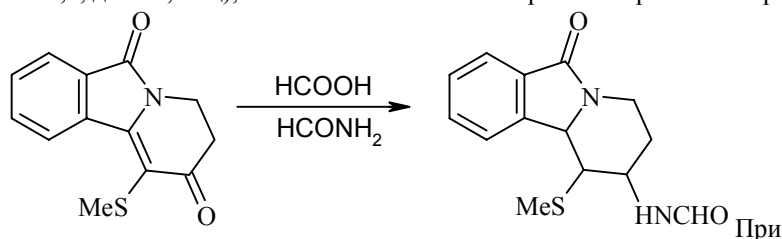


индолизидиндиона NaBH_4 в EtOH приводит к аллильному спирту с выходом 74%. Доказательством образования спирта служат данные ИК-спектроскопии, согласно которым отсутствует карбонильная полоса и наблюдается полоса поглощения, соответствующая OH-группе (3400 см^{-1}), а также данные ЯМР ^{13}C , указывающие на исчезновение сигнала CO-группы и появление сигнала атома C, связанного с оксигруппой (64,59 м.д.).

Взаимодействие этого гетероцикла с LiAlH_4 в ТГФ приводит к восстановлению двойной связи, карбимидной и кетогруппы и сопровождается десульфуризацией.

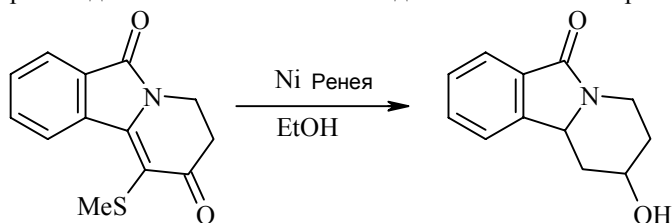


В спектре ЯМР ^1H соединения наблюдается полное расщепление сигналов от всех протонов. Для отнесения сигналов был проведен двумерный гомоядерный эксперимент в стандартном варианте COSY 45°, в котором определены все связи между взаимодействующими протонами. В рамках 1-го приближения из одномерного спектра получены значения КССВ, из которых следует, что протон при «гидроксильном» атоме С (3,71 м.д.) расщеплен на триплет дуплетов (т $J^{\text{инт}}=11,4$, д $J=4,7$ Гц), что может быть только при экваториальной ориентации ОН-группы.

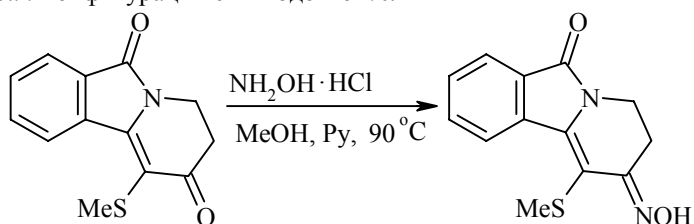


При вовлечении индолизидиндиона в реакцию Лейкарта нами было получено ожидаемое формильное производное с выходом 35%.

При взаимодействии индолизидиндиона с никелем Ренея в EtOH помимо десульфуризации происходит также восстановление двойной связи и сопряженной кетогруппы.



Индолизидиндион гладко реагирует с гидроксиламином, образуя соответствующий оксим син-конфигурации с выходом 64%.



Хотя подход к синтезу производных пирролизидин- и индолизидиндионов из аминокислот находится в настоящее время на стадии модельных экспериментов, мы надеемся применить его для получения некоторых алкалоидов и их аналогов.

1. А.-Н. Ли, Л.-Х. Дай, В.К. Аггарвал, *Chem.Rev.*, 97, 2341 (1997).
2. Г.А. Толстиков, Ф.З. Галин, С.Н. Лакеев, Л.М. Халилов, В.С. Султанова, *Изв. АН СССР. Сер. Хим.*, 612 (1990) [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 39, 535 (1991) (Engl. Transl.)].

3. Г.А. Толстиков, Ф.З. Галин, С.Н. Лакеев, *Изв. АН СССР. Сер. Хим.*, 974 (1989) [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 38 (1990) (Engl. Transl.)].
4. С.Н. Лакеев, Ф.З. Галин, Л.М. Халилов, Г.А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. Хим.*, 720 (1992) [*Bull. Russ. Acad. Sci., Div. Chem. Sci.*, 41, 566 (1991) (Engl. Transl.)].
5. Ф.З. Галин, С.Н. Лакеев, Г.А. Толстиков, *Химия гетероцикл. соединений*, 1693 (1989) [*Chem. Heterocycl. Compd.*, (1989) (Engl. Transl.)].
6. Ф.З. Галин, С.Н. Лакеев, Г.А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. Хим.*, 165 (1996) [*Russ. Chem. Bull.*, 45, 156 (1996) (Engl. Transl.)].
7. Л.Ф. Чертанова, А.А. Газикашева, С.Н. Лакеев, Л.М. Халилов, Ф.З. Галин, Г.А. Толстиков, *Изв. АН СССР. Сер. Хим.*, 1797 (1991) [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 40, 1590 (1991) (Engl. Transl.)].
8. В.К. Мавродиев, И.И. Фурлей, Ф.З. Галин, С.Н. Лакеев, Г.А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. Хим.*, 2100 (1999) [*Russ. Chem. Bull.*, 48, 2077 (1999) (Engl. Transl.)].
9. Л.М. Халилов, В.С. Султанова, С.Н. Лакеев, Ф.З. Галин, Л.Ф. Чертанова, Г.А. Толстиков, *Изв. АН СССР. Сер. Хим.*, 2298 (1991) [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 40, 2011 (1991) (Engl. Transl.)].
10. Ф.З. Галин, С.Н. Лакеев, Г.А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. Хим.*, 2008, (1997) [*Russ. Chem. Bull.*, 46, 1904 (1997) (Engl. Transl.)].
11. Ф.З. Галин, С.Н. Лакеев, Г.А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. Хим.*, 2376 (1998) [*Russ. Chem. Bull.*, 47, 2304 (1998) (Engl. Transl.)].
12. J. O'Leary, F.M. Muggia, *Eur. J. Cancer*, 34, 1500 (1998).

Триаза- λ^5 -фосфорины – новые фосфоразотсодержащие гетероциклы

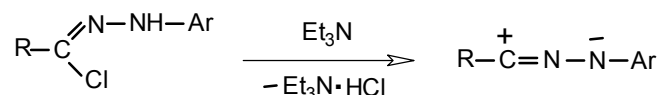
У1

Галишев В.А., Долгушина Т.С., Шубников А.М., Лабейш Н.Н., Бельский В.К.

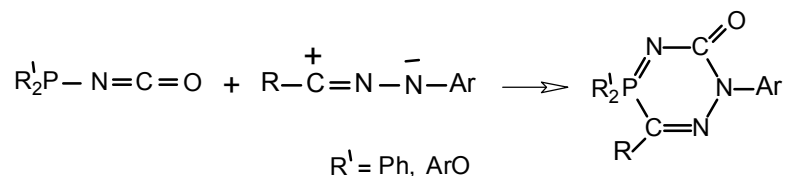
Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)
198013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

Реакции этиленовых и ацетиленовых производных трехвалентного фосфора P^{III} с нитрилиминами – классическими 1,3-диполярными системами – подробно исследованы. Установлено, что строение конечных продуктов определяется природой заместителей у атома Р и у атома С нитрилимину, при этом могут образовываться шести- и пятичленные гетероциклы, а также ациклические соединения [1].

Взаимодействие изоцианатов кислот P^{III} (аналогов этиленовых и ацетиленовых производных P^{III} , но содержащих у атома Р гетерократную связь) с С,N-дизамещенными нитрилиминами протекает более сложно. Оно также зависит во многих случаях от природы заместителя у атома Р и определяется электронными свойствами заместителя у атома С нитрилимину. Нитрилимины генерировались *in situ* при действии триэтиламина на соответствующие гидразоноилхлориды.



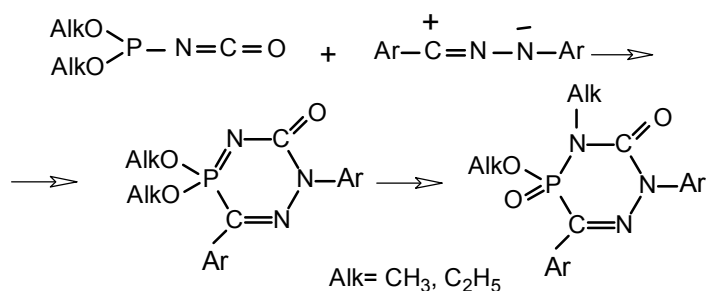
Изоцианаты дифенилфосфинистой и диарилфосфористых кислот реагируют с нитрилиминами по схеме [3+3]-циклизации в соотношении 1:1 с образованием 4,4-дифенил- или 4,4-диарокси-1,2,5,4 λ^5 -триазафосфоринов независимо от природы заместителей в молекуле нитрилимину [2-6].



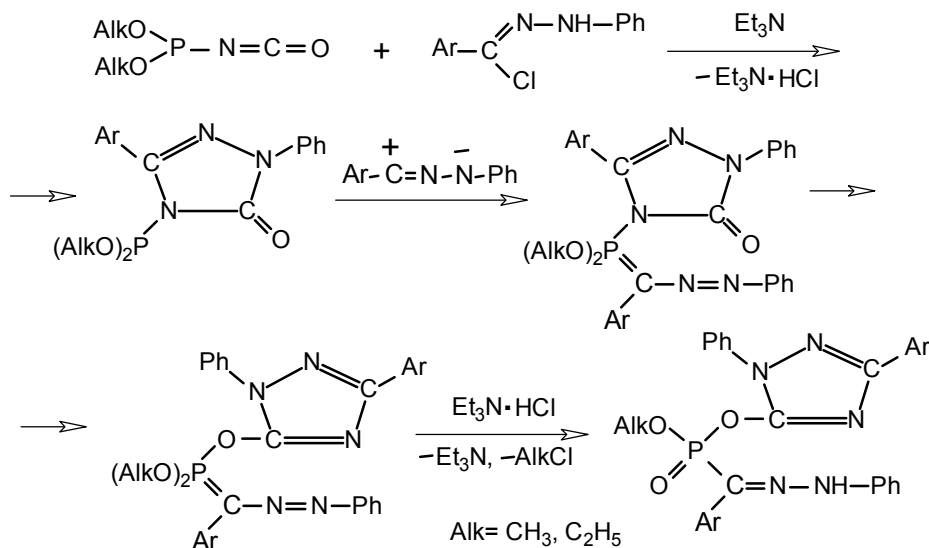
Взаимодействие производных P^{III} с нитрилиминами протекает по двухступенчатому нуклеофильному механизму, при этом стадией, определяющей скорость реакции, является атака атомом Р электронодефицитного атома нитрилимину [1]. На 1-м этапе в результате нуклеофильной атаки атома Р на электронодефицитный атом С нитрилимину образуется биполярный ион, который затем претерпевает циклизацию с образованием шестичленного фосфорсодержащего гетероцикла. Можно было предположить, что замена арильных или алкоксильных заместителей у атома Р на алкоксильные может изменить направление реакции.

Изоцианаты диметил- и диэтилфосфористых кислот реагируют с С,N-диарилнитрилиминами по двум принципиально отличающимся направлениям.

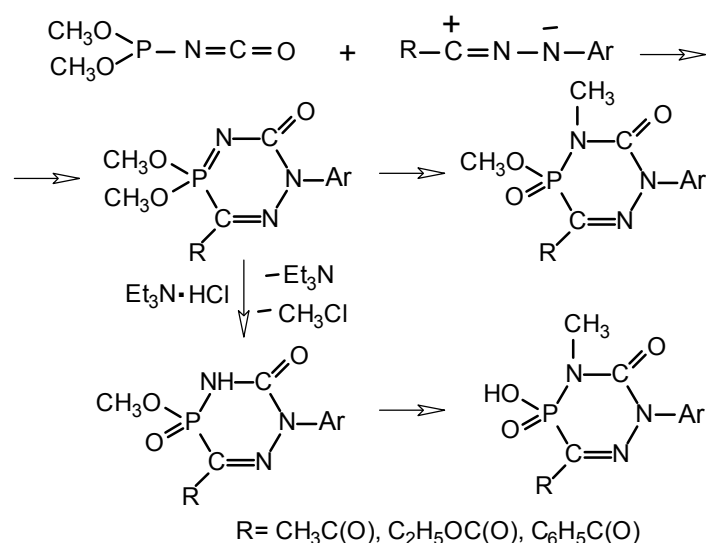
Во-первых, атом P^{III} и находящаяся рядом с ним гетерокумуленовая группировка $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ реагируют в 1,3-положения как единая реакционная система (реакция протекает при соотношении реагентов 1:1). В ходе [3+3]-циклоприсоединения образуются 4,4-диалкокси-1,2,5,4 λ^5 -триазафосфорины, а затем происходит внутримолекулярная имид-амидная перегруппировка с образованием конечных продуктов реакции – замещенных 5-алкил-4-алкокси-4,6-диоксо-1,2,5,4 λ^5 -триазафосфоринов [7].



Второе направление реакции оказалось необычным, и реализуется при соотношении реагентов 1:2, при этом атом Р и группа N=C=O ведут себя как 2 независимых реакционных центра. В связи с наличием у атома Р алкоксильных группировок, понижающих его нуклеофильность, изоцианатная группа начинает конкурировать с атомом Р в реакции с 1,3-диполем и взаимодействует с C,N-диарилнитрилиминами (наиболее активными среди нитрилиминов) по схеме [3+2]-циклизации с участием связи N=C изоцианатной группы. Образовавшиеся триазилины, содержащие в боковой цепи группировку с атомом Р^{III}, реагируют затем еще с одной молекулой нитрилимина, и в результате нуклеофильной атаки атома Р на электронодефицитный атом С нитрилимина образуются соединения, имеющие фосфаилидную структуру. В дальнейшем происходит внутримолекулярная перегруппировка, вероятно, через четырехчленное переходное состояние, аналогичное переходному состоянию в реакции Виттига. На последнем этапе происходит образование квазифосфониевых солей с присутствующим в реакционной смеси гидрохлоридом триэтиламина, которые в дальнейшем отщепляют галогеналкил (как это обычно происходит на последней стадии реакции Арбузова) и дают алкил(триазилил)овые эфиры фенилгидразобензилфосфоновых кислот [7,8].

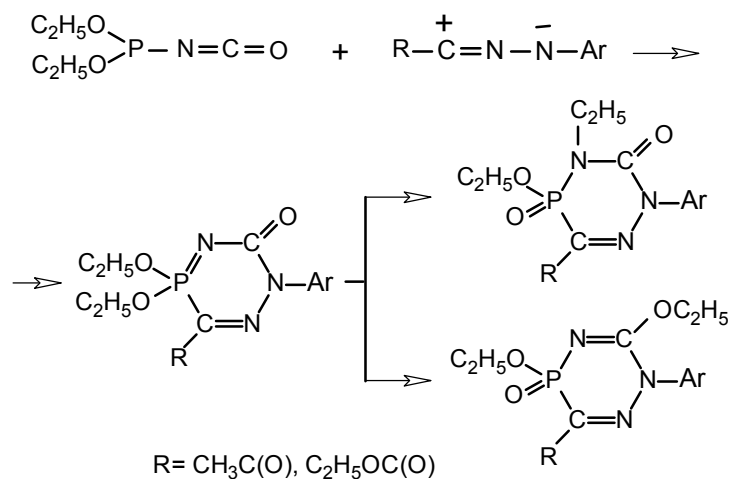


Изоцианат диметилфосфористой кислоты взаимодействует с нитрилиминами, содержащими у атома С электроноакцепторные заместители (ацетильный, бензоильный или этоксикарбонильный), исключительно при соотношении 1:1 с образованием 4-метокси- или 4-гидрокси-1,2,5,4λ⁵-триазафосфоринов [9].



Взаимодействие диэтилизотиоцианатофосфита с нитрилиминами, содержащими электроноакцепторные группы у атома С, протекает несколько иначе, чем в случае изоцианата диметилфосфористой кислоты. Это связано, по-видимому, с увеличением объема алкильного заместителя, что оказывает влияние на скорость реакции и на строение конечных продуктов.

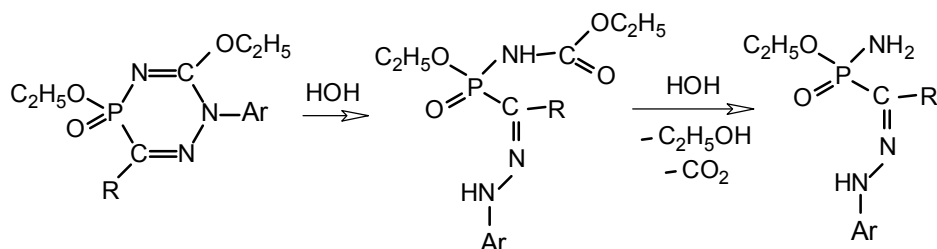
Изоцианат диэтилфосфористой кислоты реагирует с С-ацетил(этоксикарбонил)-N-арилнитрилиминами только в соотношении 1:1. На первоначальном этапе реакции в результате нуклеофильной атаки атома фосфора на С-атом нитрилимина и последующей циклизации происходит образование шестичленных 4,4-диэтокси-1,2,5,4λ⁵-триазафосфоринов. Эти соединения могут претерпевать имид-амидную или имид-имидную перегруппировки с образованием соответственно 4,6-диоксо-5-этил-4-этоксид-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,5,4λ⁵-триазафосфоринов или 4-оксо-4,6-диэтоксид-1,4-дигидро-1,2,5,4λ⁵-триазафосфоринов.



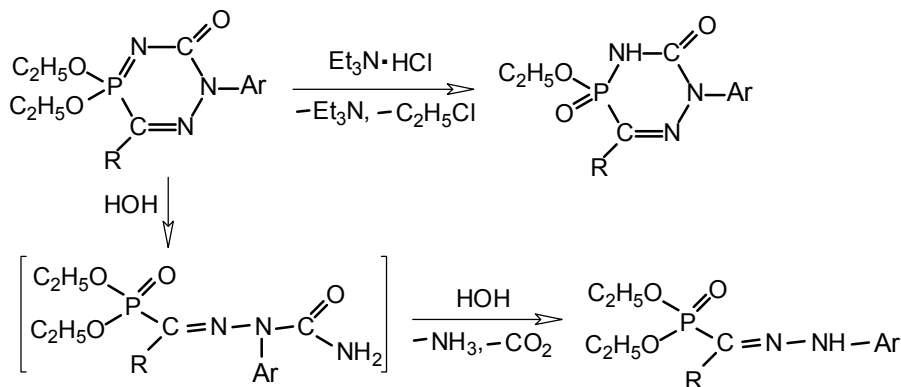
Образование продуктов имид-имидной перегруппировки в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения изоцианатов диалкилфосфористых кислот с нитрилиминами ранее не наблюдалось. Однако в реакциях с соединениями, содержащими активированные кратные связи, в некоторых случаях такие продукты фиксировались [10], хотя их доля по сравнению с продуктами имид-амидной перегруппировки была невелика. Следует отметить, что имид-имидная

перегруппировка довольно широко распространена, когда существует система сопряжения $P=N$ связи с такими группами, как CO -группа ацетилиминофосфата, $P(O)$ -группа фосфорил-имидофосфата или тиольная группа тиофосфорилимидофосфатов [11]. Иногда наблюдается одновременно образование продуктов как одной, так и другой перегруппировки. Высказывается предположение, что имид-имидная перегруппировка может являться 1-й стадией имид-амидной перегруппировки, однако в некоторых случаях это ставится под сомнение [12]. При взаимодействии изоцианата диэтилфосфористой кислоты с нитрилиминами не удалось осуществить превращение продукта имид-амидной перегруппировки в продукт имид-имидной перегруппировки с помощью специально проведенных экспериментов. Вероятно, 4-оксо-4,6-диэтокси-1,4-дигидро-1,2,5,4 λ^5 -триазафосфорин образуется непосредственно из 4,4-диэтокси-1,2,5,4 λ^5 -триазафосфорина. Вопрос о причинах появления продукта имид-имидной перегруппировки только в случае диэтилизотиоцианатофосфита остается открытым.

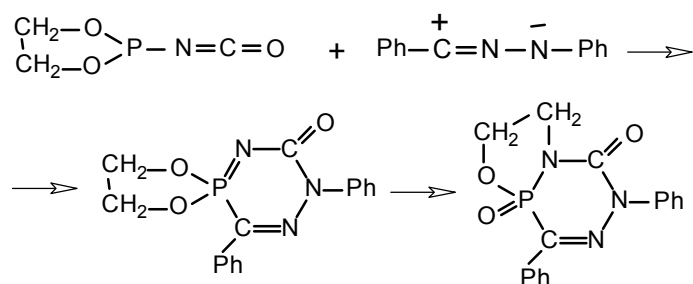
Гидролиз 4-оксо-4,6-диэтокси-1,4-дигидро-1,2,5,4 λ^5 -триазафосфорина протекает с разрывом связи 1-6 гетероцикла и приводит на 1-м этапе к образованию этилового эфира этоксикарбониламида арилгидразонометилфосфоновой кислоты. На следующем этапе происходит гидролиз сложноэфирной группировки, декарбоксилирование и образование этилового эфира амида арилгидразонометилфосфоновой кислоты.



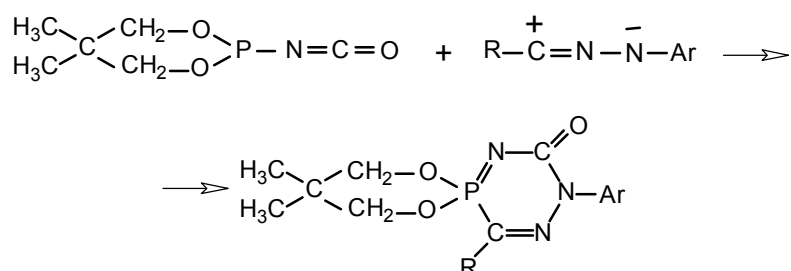
Следует отметить, что кроме указанных превращений для первоначально образовавшегося 4,4-диэтокси-1,2,5,4 λ^5 -триазафосфорина наблюдалось его взаимодействие с хлоргидратом триэтиламина с образованием квазифосфониевых солей и отщеплением хлористого этила. Это же наблюдалось и в случае изоцианата диметилфосфористой кислоты, однако последующей миграции алкильного радикала к атому азота не происходило. Также протекал и гидролиз 4,4-диэтокси-1,2,5,4 λ^5 -триазафосфорина по связи 5-6 гетероцикла с последующим декарбоксилированием и образованием диэтилового эфира арилгидразонометилфосфоновой кислоты.



Кроме реакций изоцианатов диалкилфосфористых кислот с нитрилиминами, изучены некоторые реакции с участием изоцианатов циклических эфиров кислот P^{III} . Показано, что взаимодействие 2-изоцианато-1,3,2-диоксафосфолана с C,N -дифенилнитрилимином протекает по схеме [3+3]-циклоприсоединения с последующей имид-амидной перегруппировкой промежуточного бициклического соединения [13].



Изменение величины алкиленового цикла приводит к некоторому изменению направления реакции. Взаимодействие нитрилиминов с 2-изоцианато-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринаном, имеющего в своем составе шестичленный цикл, протекает по схеме [3+3]-циклизации, но имид-амидной перегруппировки в этом случае не происходит, а образуются диоксафосфоринанспиро-триазафосфорины [14].



Таким образом, в ходе исследования реакций P^{III} -содержащих гетерокумуленов с нитрилиминами найден метод получения новых гетероциклических соединений – триаза- λ^5 -фосфоринов. Установлено, что направление реакции и структура конечных продуктов определяется природой заместителей у атома P^{III} и у атома С нитрилимина.

1. В.А. Галишев, В.Н. Чистоклетов, А.А. Петров. *Усп. химии*, **49**, 9, 1801-1828 (1980).
2. В.А. Галишев, В.Н. Чистоклетов, А.А. Петров. *ЖОХ*, **43**, 7, 1473-1475 (1973).
3. А.С. Паневин, Ю.Г. Тришин, В.А. Галишев, А.А. Батурин, В.Н. Чистоклетов, А.А. Петров. *ЖОХ*, **54**, 5, 1037-1041 (1984).
4. А.С. Паневин, Ю.Г. Тришин, В.Н. Чистоклетов, В.А. Галишев, А.А. Петров. *ЖОХ*, **58**, 3, 521-525 (1988).
5. В.А. Галишев, Т.С. Долгушина, К.А. Потехин, Ю.Т. Стручков, А.М. Шубников. *ЖОХ*, **66**, 4, 572-577 (1996).
6. А.М. Шубников, Т.С. Долгушина, В.К. Бельский, В.А. Галишев. *ЖОХ*, **66**, 9, 1463-1472 (1996).
7. Т.С. Долгушина, В.А. Галишев, В.Ф. Плотников, В.В. Соколов, В.К. Бельский, А.А. Петров. *ЖОХ*, **61**, 5, 1066-1075 (1991).
8. Т.С. Долгушина, В.А. Галишев, В.Ф. Плотников, В.В. Соколов, В.К. Бельский, А.А. Петров. *ЖОХ*, **60**, 1, 217-219 (1990).
9. Т.С. Долгушина, В.В. Соколов, В.К. Бельский, В.А. Галишев, А.А. Петров. *ЖОХ*, **63**, 4, 810-824 (1993).
10. A.N. Pudovik, I.V. Konovalova, L.A. Burnaeva. *Synthesis*, **1986**, 10, 793-804.
11. В.А. Гиляров. *Усп. химии*, **47**, 9, 1628-1647 (1978).
12. В.А. Шокол, Г.А. Голик, В.Т. Цыба, Ю.П. Егоров, Г.И. Деркач. *ЖОХ*, **40**, 8, 1680-1691 (1970).
13. Т.С. Долгушина, В.А. Галишев, В.Ф. Плотников, В.Я. Комаров, А.А. Петров. *ЖОХ*, **38**, 6, 1304-1312 (1989).
14. В.В. Андреев, Н.Н. Чернышева, Н.Н. Лабейш, В.А. Галишев. *ЖОХ*, **67**, 11, 1827-1829 (1997).

Синтез и превращения N-адамантил-азолов

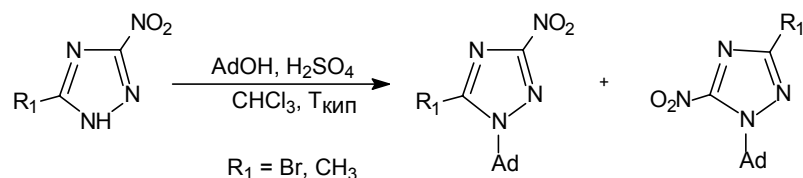
Голод Е.Л., Сараев В.В., Гаврилов А.С., Цыпин В.Г., Амандурдыева А.Д.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)

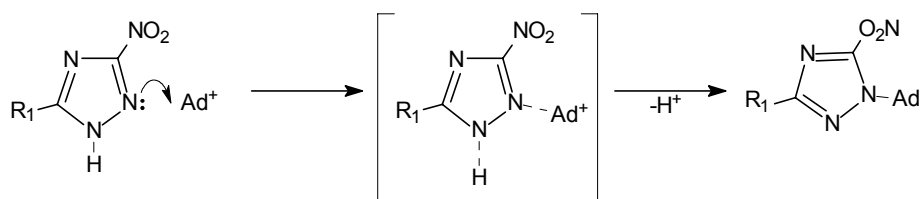
198013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

Структура 1-замещенных адамантанов исключает возможность атаки нуклеофила с «тыльной» стороны и соответственно протекание S_N2 реакций. Известен метод получения N-адамантил-азолов в нейтральной среде в автоклаве при высоких температурах [1], однако он не всегда обеспечивает достаточно высокие выходы продуктов реакции и приводит к смеси изомеров. В литературе описано кислотно-катализируемое алкилирование тетразолов [2,3]. Мы использовали этот способ для адамантирования азолов [4–8].

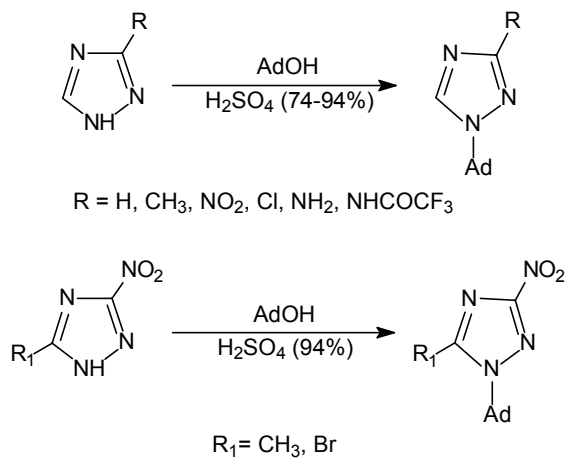
Адамантирование 3-нитро-5- R_1 -1,2,4-триазолов проводили в гетерофазной системе хлороформ–серная кислота (капли) при температуре кипения и получили смесь изомеров [4]:



Реакция протекает, по-видимому, в результате атаки Ad^+ по неподеленной электронной паре азота по схеме «присоединение-отщепление»:



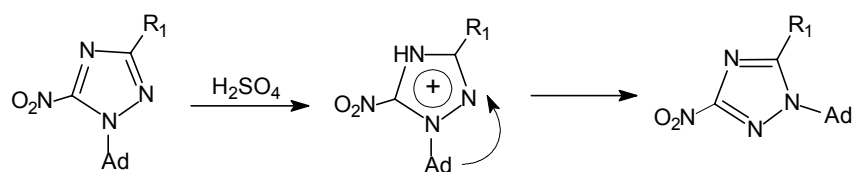
В серной кислоте 3- R -5- R_1 -1,2,4-триазолы с 1-адамтанолом реагируют легко и с высоким выходом образуют соответствующие 1-(1-адамантил)-производные [4]:



3-R-1,2,4-триазолы ($R=H, CH_3$) с избытком 1-адамантола образуют и сульфат (или нитрат) 1,4-ди(1-адамантил)-3-R-1,2,4-триазолия. Скорость реакции адамантирования возрастает с увеличением концентрации серной кислоты, и при концентрации $>70\%$ скорость процесса определяется прежде всего образованием 1-адамантил-карбокатиона.

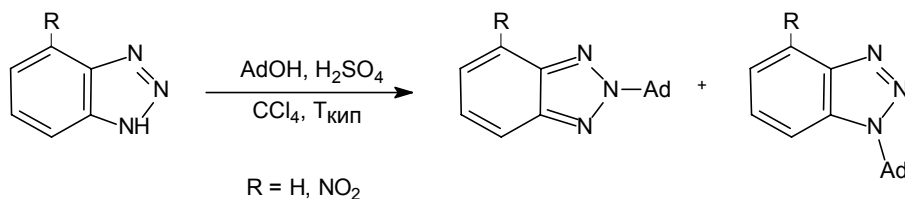
Значения pK_{BH}^+ изученных 1,2,4-триазолов лежат в интервале $-6,2 \div +4,04$. В 94%-ной серной кислоте ($H_0 -9,06$) реакция адамантирования этих соединений завершается с высоким выходом за 1–2 часа, хотя степень их ионизации различается на 10 порядков. Можно предположить, что в реакцию адамантирования вступает протонированная форма 1,2,4-триазола.

Особенностью адамантирования 1,2,4-триазолов в протонных кислотах (серная, фосфорная), в отличие от адамантирования в гетерофазной системе хлороформ–серная кислота, является региоселективность реакции – всегда образуется 1-(1-адамантил)-3-R- ($R = CH_3, Cl, NH_2, NO_2$) и 1-(1-адамантил)-3-нитро-5- R_1 -1,2,4-триазолы ($R_1 = CH_3, Br$). Изучение свойств выделенных 1-(1-адамантил)-3- R_1 -5-нитро-1,2,4-триазолов показало, что в протонных кислотах эти соединения быстро превращаются в 1-(1-адамантил)-3-нитро-5- R_1 -изомеры:



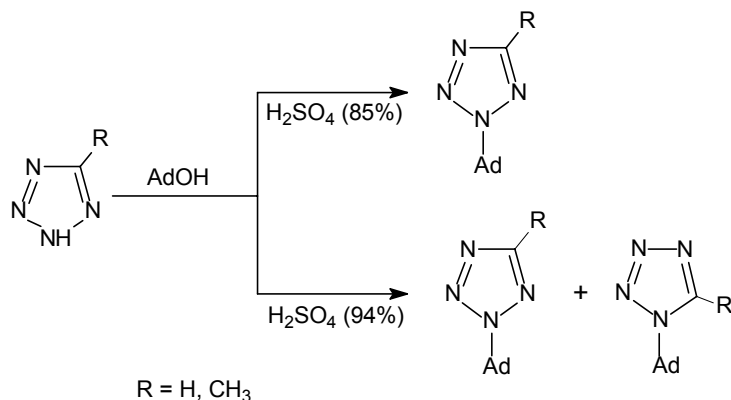
Вероятно, эта реакция протекает не через присоединение-отщепление Ad^+ , а как внутримолекулярная перегруппировка, так как завершается она гораздо быстрее, чем адамантирование соответствующих 3-R-1,2,4-триазолов. Легкость протекания такой перегруппировки и обеспечивает региоселективность адамантирования 1,2,4-триазолов в кислотах [4].

Аналогично ведут себя и 1,2,3-бензтриазол, а также 4-нитро-1,2,3-бензтриазол – в кипящем CCl_4 с добавлением капли серной кислоты получают 2-(1-адамантил)-4-R-1,2,3-бензтриазолы с примесью 1-(1-адамантил)-изомеров ($R = H, NO_2$).

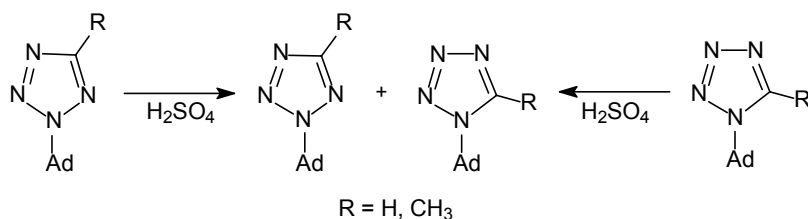


В серной кислоте 2-(1-адамантил)-1,2,3-бензтриазолы превращаются в 1-(1-адамантил)-изомеры. Поэтому, как и следовало ожидать, адамантирование 1,2,3-бензтриазолов в серной кислоте приводит к одному изомеру – 1-(1-адамантил)-4-R-1,2,3-бензтриазолу ($R=H, NO_2$).

В реакцию адамантирования легко вступают и 5-R-тетразолы ($R=H, pK_{BH}^+ -2,7$; $R=CH_3, pK_{BH}^+ -1,83$) [5]. В 85%-ной серной кислоте ($H_0 -8,3$) образуется только 2-адамантилтетразол, а в 94%-ной кислоте ($H_0 -9,6$) получены оба изомера – 1-адамантил- и 2-адамантилтетразолы.

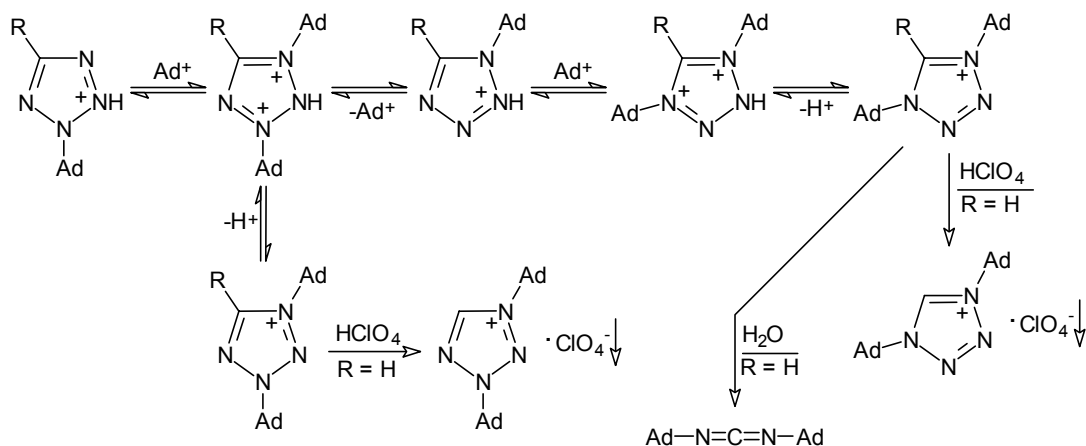


Как оказалось, в серной кислоте существует равновесие между 1- и 2-адамантилтетразолами и соотношение их концентраций составляет 6:1. Для 5-метилтетразола это соотношение между 1- и 2-изомерами составляет 1:3.



Скорость установления равновесия зависит от концентрации серной кислоты. Реакция протекает при концентрации кислоты выше 80-81% и завершается в 89%-ной кислоте через сутки, а в 85%-ной – через 3-е суток.

Процесс изомеризации - межмолекулярный и протекает с участием 1-адамантилкарбокатиона через образование катионов 1,3- и 1,4-ди(1-адамантил)тетразолия, которые были идентифицированы в виде солей хлорной кислоты. Образование 1,4-катиона подтверждается также выделением N,N'-ди(1-адамантил)-карбодиимида.



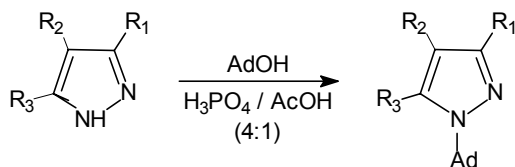
Существование в реакционной массе Ad⁺ было подтверждено адамантилированием добавленного в реакционную смесь 3-нитро-1,2,4-триазола. Можно предположить, что легкость изомеризации N-адамантилтетразолов (а также 3-R-5-нитро-1,2,4-триазолов) обусловлена высокой стабилизацией 1-адамантилкарбокатиона.

В отличие от 5-метилтетразола и тетразола, 5-фенилтетразол не образует 1-(1-адамантил)-5-фенил-изомер из-за стерических затруднений [5].

Адамантирование диазолов – имидазолов [6], пиразолов [7] протекает не так гладко, как 1,2,4-триазолов. Малоосновные представители этого ряда – 4,5-динитроимидазол ($pK_{BH}^{+} -5,3$), 3-нитропиразол ($pK_{BH}^{+} -4,7$), 3,4-динитро-5-метилпиразол, 3-карбокси-4-нитропиразол ($pK_{BH}^{+} -3,6$) вступают в реакцию адамантирования в 85%-ной серной кислоте ($H_0 -8,3$). С более основными диазолами реакция не идет.

Мы пришли к выводу, что это связано с протонизацией реакционного центра. По отношению к реакции кислотнокатализируемого адамантирования изученные нами азолы разделяются на 2 группы. Первая – это 1,2,4-триазолы и тетразолы, которые реагируют и в протонированной форме. Вторая группа – это диазолы, реагирующие с адамантил-карбокатионом только в непротонированной форме. Дело в том, что протонированные 1,2,4-триазолы и тетразолы сохраняют в своей структуре потенциальные реакционные центры – атомы азота пиридинового типа со свободной электронной парой. В случае же имидазолов и пиразолов таких центров после протонирования не остается.

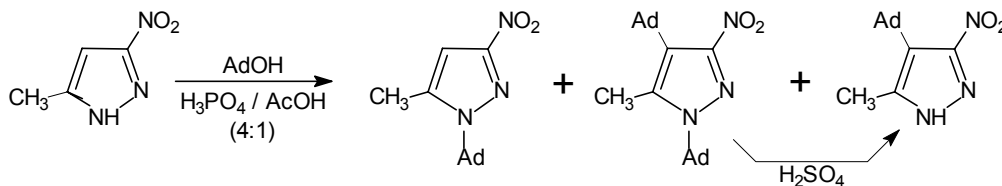
Для адамантирования диазолов надо было подобрать такую систему, в которой еще образовывался бы Ad^{+} , а диазолы протонированы были бы не полностью. В качестве такой системы была предложена смесь фосфорной и уксусной кислот в соотношении 4:1 (масс.), функция кислотности H_0 которой составляет $-1,8$ [7]. С помощью смеси фосфорной и уксусной кислот удалось ввести в реакцию адамантирования 4-нитроимидазол ($pK_{BH}^{+} -0,30$), а также 3-нитропиразол ($pK_{BH}^{+} -4,7$), 3,5-диметил-4-нитропиразол ($pK_{BH}^{+} -0,45$) и другие пиразолы, константа основности которых ниже $+0,5$ [6].



R_1	NO_2	H	CH_3	CH_3	H	$COOH$
R_2	H	NO_2	NO_2	NO_2	Cl	H
R_3	H	H	CH_3	H	H	H

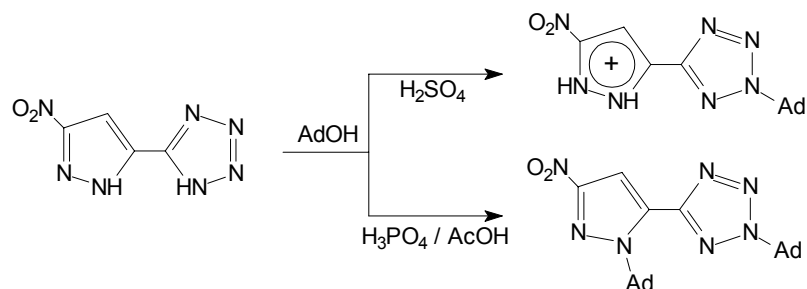
Другое ограничение в реакции адамантирования пиразолов – это стерический фактор. Адамантильная группа вступает в положение 1, если ван-дер-ваальсовы радиусы заместителей R в положении 5 не превышают 2 ($R = H, CH_3, Br, Cl$). Поэтому не удалось получить 1-(1-адамантил)-3,5-дикарбокси-, 3-нитро-5-карбокси- или 3-карбокси-5-трифторметил-пиразолы. В случае 3,4-дизамещенных пиразолов адамантирование идет в положение, удаленное от заместителя. Это обстоятельство обеспечивает региоселективность реакции [7].

Как известно, в пиразоле высокая электронная плотность сосредоточена на атоме C4, и по этому реакционному центру может идти адамантирование. Любопытно в этом отношении превращение 1-(1-адамантил)-3-нитро-5-метилпиразола. Так как в кислоте реакция образования N-адамантил-азолов обратима, то при большой продолжительности реакции получается смесь продуктов N-, C- и N,C-адамантирования. В серной кислоте равновесие целиком смещается в сторону образования 3-нитро-4-(1-адамантил)-5-метилпиразола [7].

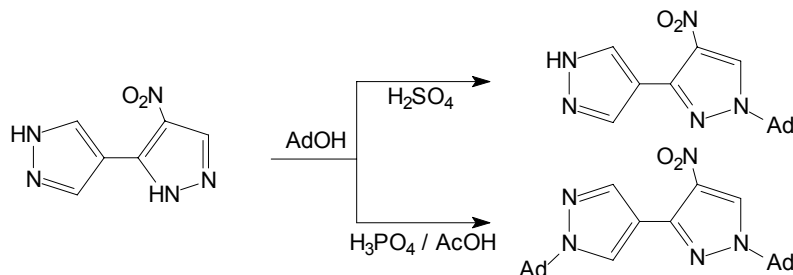


Нами исследовалось также влияние азолильных циклов на адамантирование азолил-азолов. Были синтезированы и изучены в реакции адамантирования пиразолил-тетразолы, пиразолил-пиразолы, пиразолил-имидазолы, пиразолил-1,2,4-тетразолы. Как оказалось, определяющим фактором в реакции является природа связи, соединяющей оба цикла.

В пиразолил-азолах, связанных С–С-связью, каждый цикл реагирует независимо от соседнего (хотя скорость и выход несколько ниже). Так, 5-(3-нитропиразол-5-ил)тетразол в смеси фосфорной и уксусной кислот 4:1 (масс.) образует 2-адамантил-5-(1-адамантил-3-нитропиразол-5-ил)тетразол. В серной кислоте адамантирование идет только по тетразольному циклу, так как пиразольный полностью протонирован:



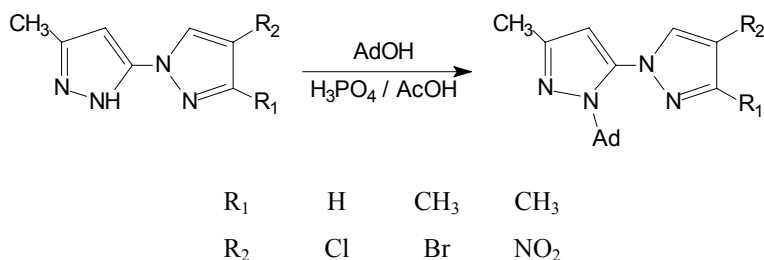
Аналогично ведет себя и 4-нитро-5-(пиразол-4-ил)пиразол – в смеси фосфорной и уксусной кислот 4:1 (масс.) получили 1-адамантил-4-нитро-5-(1-адамантил-пиразол-4-ил)пиразол, а в серной кислоте образуется только 1-адамантил-4-нитро-5-(пиразол-4-ил)пиразол:



Сложнее обстоит дело с адамантированием пиразолил-азолов, соединенных связью С–N. 3-Метил-4-нитро-5-(имидазол-1-ил)пиразол и 3-R-4-нитро-5-(1,2,4-триазол-1-ил)пиразолы (R=H, CH₃) в реакцию адамантирования не вступают. Не реагирует с 1-адамантанолом и 3-метил-4-нитро-5-(пиразол-1-ил)пиразол и 3-метил-4-нитро-5-(3,5-диметилпиразол-1-ил)пиразол.

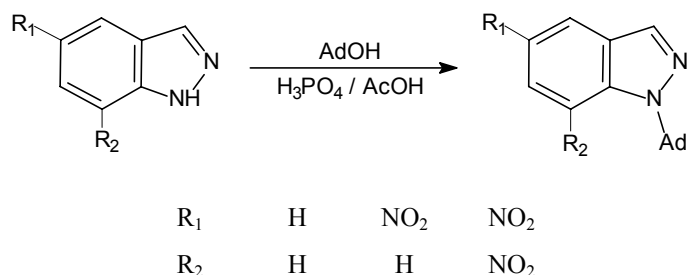
Данных об основности, а тем более о месте протонирования этих соединений, нет, но можно предположить, что под влиянием соседнего цикла основность нитро-пиразольного цикла возросла по сравнению с 3-метил-4-нитро-пиразолом, который в условиях подобного эксперимента реагирует с 1-адамантанолом.

Электроотрицательные заместители (Cl, Br, NO₂) в соседнем пиразольном цикле снижают основность диазольной системы, и такие соединения в смеси фосфорной и уксусной кислот образуют соответствующие N-адамантильные производные с выходом 15-40%.



Особого внимания заслуживает тот факт, что при адамантировании таких 5-(пиразол-1-ил)пиразолов адамантильная группа вступает в положение 1, ближайшее к соседнему циклу. Возможно, это связано с некопланарностью циклов, что делает стерические препятствия минимальными [7].

Найденные для пиразолов закономерности не всегда распространяются на бензпиразолы (индазолы). В смеси фосфорной и уксусной кислот 4:1 (масс.), как и следовало ожидать, получаются 1-(1-адамантил)-индазол, а также 3-нитро-, 5-нитро- и 5,7-динитропроизводные [8].



Особенность же адамантирования индазола ($pK_{BH}^{+} +1,2$), 3-нитро-, 5-нитро- ($pK_{BH}^{+} -0,96$) и 5,7-динитроиндазолов заключается в том, что эта реакция протекает и в фосфорной, и в серной кислотах [8]. Изучение реакции показало, что степень превращения реагентов возрастает с увеличением концентрации серной кислоты, и, в отличие от пиразолов, в реакцию адамантирования индазолы вступают в протонированной форме. Можно предположить, что это оказывается возможным в результате участия бензольного цикла в делокализации заряда протонированного пиразольного фрагмента или же реакция протекает через образование π -комплекса 1-адамантилкабокатиона с бензольным циклом и последующим превращением его в N-адамантиндазол.

Адамантирование 5-нитроиндазола в кипящем хлороформе (с добавлением капли серной кислоты) привело к образованию 2-(1-адамантил)-5-нитроиндазола с примесью 1-(1-адамантил)-изомера. Для индазола и других его нитро-производных нам не удалось получить 2-(1-адамантил)-изомеры.

Строение всех синтезированных соединений доказано методами 1H и ^{13}C ЯМР- и ИК-спектроскопии.

1. M.E. Gonzalez, B. Alarcon, P. Cabildo, R.M. Claramunt, J. Elguero. *Eur. J. Med. Chem., Chem. Ther.*, **20** (4), 359-362 (1985).
2. А.О. Корень, П.Н. Гапоник. *ХГС*, (11), 1574-1575 (1990).
3. А.О. Корень, П.Н. Гапоник. *ХГС*, (12), 1643-1647 (1990).
4. В.В. Сараев, Т.П. Канакина, М.С. Певзнер, Е.Л. Голод, Б.И. Уграк, В. В. Качала. *ХГС*, (8), 1078-1087 (1996).
5. В.В. Сараев, А.С. Гаврилов, Е.Л. Голод. *ЖОрХ*. **35** (7), 1093-1096 (1999).
6. А.С. Гаврилов, Е.Л. Голод. *ЖОрХ*, **35** (8), 1260-1261 (1999).
7. А.С. Гаврилов, Е.Л. Голод. Адамантилазолы IV. Кисотно-катализируемое адамантирование пиразолов. *ЖОрХ* (в печати).
8. В.Г. Цыпин, В.В. Качала, Б.И. Уграк, Е.Л. Голод. Адамантилазолы V. Адамантирование индазола и его С-нитропроизводных. *ЖОрХ* (в печати).

Новые азотсодержащие хиноидные гетероциклы: синтез и применение

Горностаев Л.М., Арнольд Е.В., Булгакова Н.А., Лаврикова Т.И.,
Митрохин Р.В., Подвязный О.В., Сакилиди В.Т.

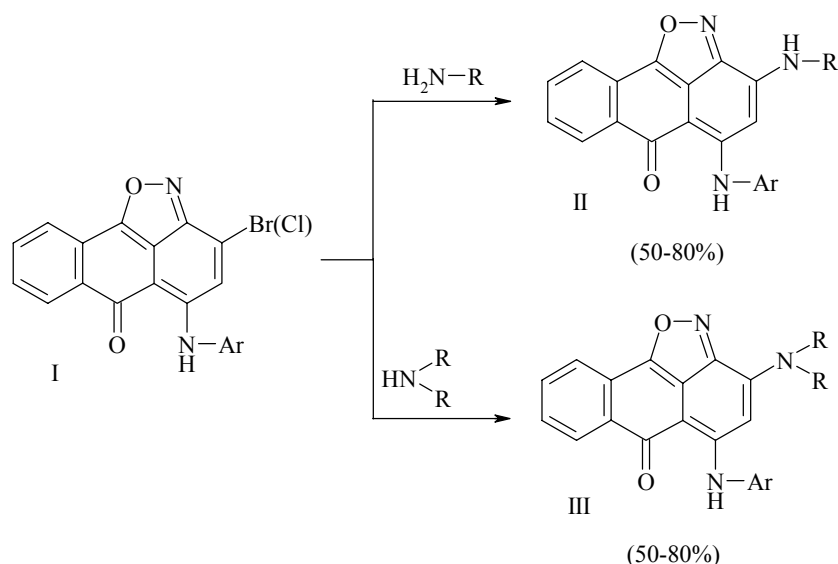
Красноярский государственный педагогический университет, кафедра химии
660049, Красноярск, ул. Лебедевой, 89

Как известно, многие производные хинонов обладают высокой биологической активностью. Такими свойствами обладают как природные, так и синтетические хиноны, в том числе содержащие в своей структуре гетероциклические фрагменты.

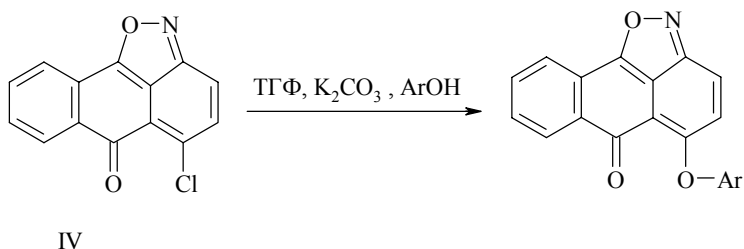
В настоящем сообщении обсуждаются результаты изучения новых азотсодержащих хиноидных гетероциклов.

1. Реакции 5(3)галоген-6Н-6-оксоантра[1,9-сд]изоксазолов с N- и O-нуклеофилами

Нами найдено, что данные реакции могут быть использованы для получения производных хинонов, содержащих остатки биогенных аминов [1-3]. Так, в результате взаимодействия 3-галоген-5-ариламино-6Н-6-оксоантра[1,9-сд]изоксазолов (I) с различными аминами с высоким выходом получены изоксазолы (II, III):

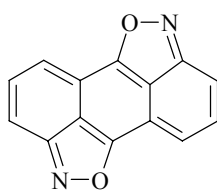


Подобным образом можно модифицировать изоксазолон (IV) с помощью биогенных аренолов:

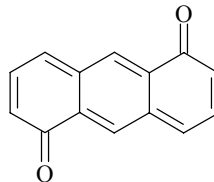


2. Превращения антра[1,9-*cd*;5,10-*c'd'*]бисизоксазола и антра[1,2-*c*]изоксазол-6,11-диона под действием *N*-нуклеофилов

Антра[1,9-*cd*;5,10-*c'd'*]бисизоксазол (V) является едва ли не единственным устойчивым гетероаналогом неизвестного до сих пор 1,5-антрахинона (VI).

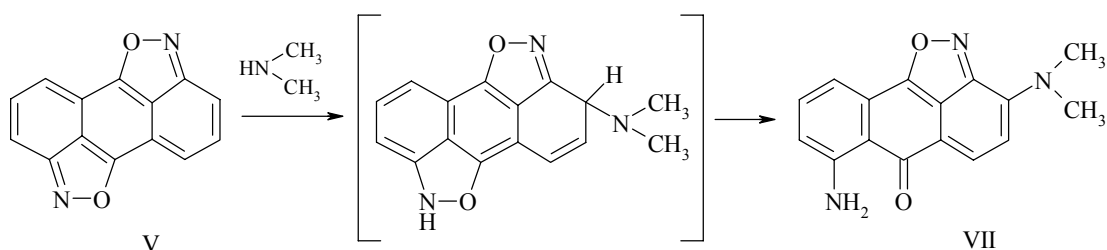


V



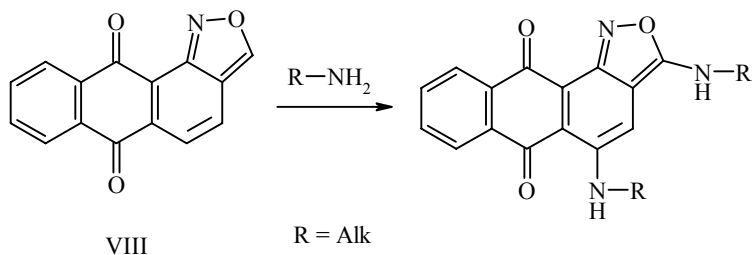
VI

Обнаружилось, что бисизоксазол (V) весьма своеобразно ведет себя по отношению к аминам. Например, в реакции с диметиламином выделен с высоким выходом 6Н-6-оксо-3-диметиламино-7-аминоантра[1,9-*cd*]изоксазол (VII):



Такое течение реакции, возможно, обусловлено 1-8-нуклеофильным присоединением диметиламина к поляризованной сопряженной системе субстрата (V). Подобные результаты получены и при использовании вместо диметиламина других высоконуклеофильных аминов, а продукты типа (VII) перспективны для дальнейших модификаций.

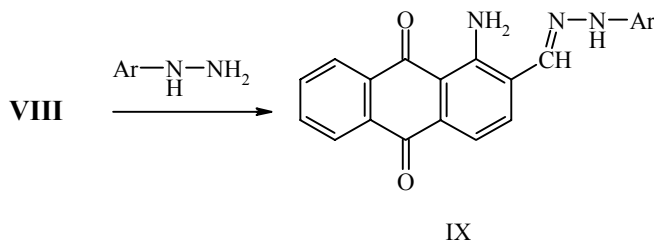
Иначе ведет себя по отношению к *N*-нуклеофилам антра[1,2-*c*]изоксазол-6,11-дион (VIII). Аминирование изоксазола (VIII) первичными алифатическими аминами сопровождается нуклеофильным замещением 2-х атомов Н и сохранением изоксазольного цикла.



VIII

R = Alk

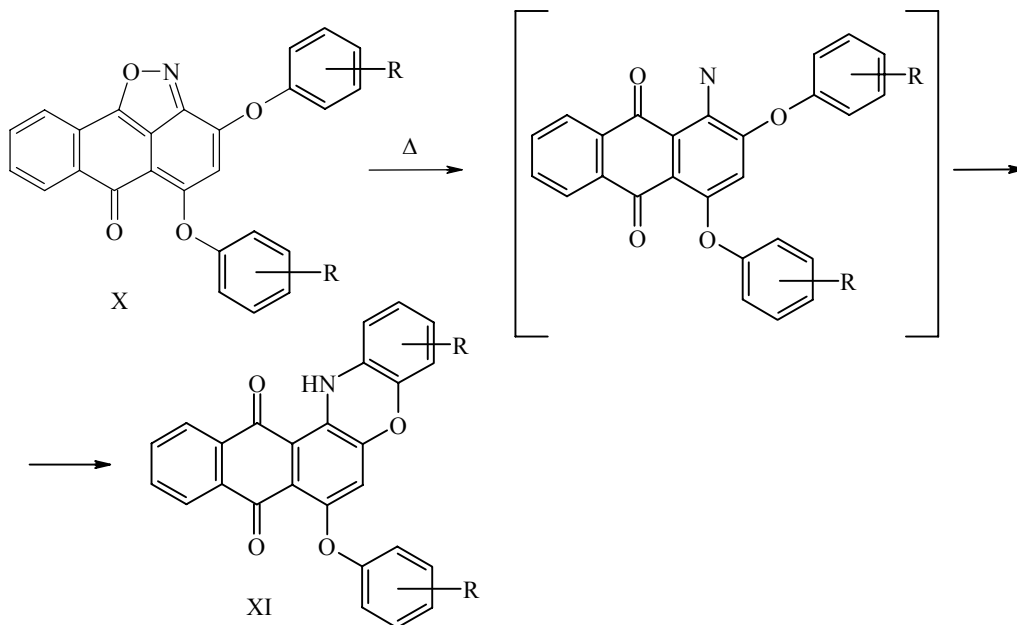
Вместе с тем под действием арилгидразинов изоксазольный цикл легко расщепляется, что приводит к соответствующим арилгидразонам (IX):



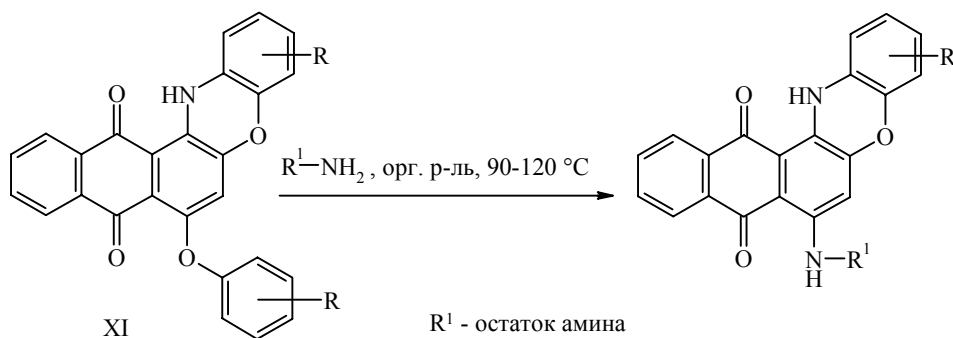
IX

3. Аминирование 7-арилоксинафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионон

Ранее [4] было установлено, что 7-арилоксинафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионы (XI) могут быть достаточно легко синтезированы термической изомеризацией соответствующих изоксазолонов (X):



Обнаружено, что феноксазины (XI) достаточно однозначно реагируют с первичными аминами, причем нуклеофильному замещению подвергается арилокси-группа в положении 7.

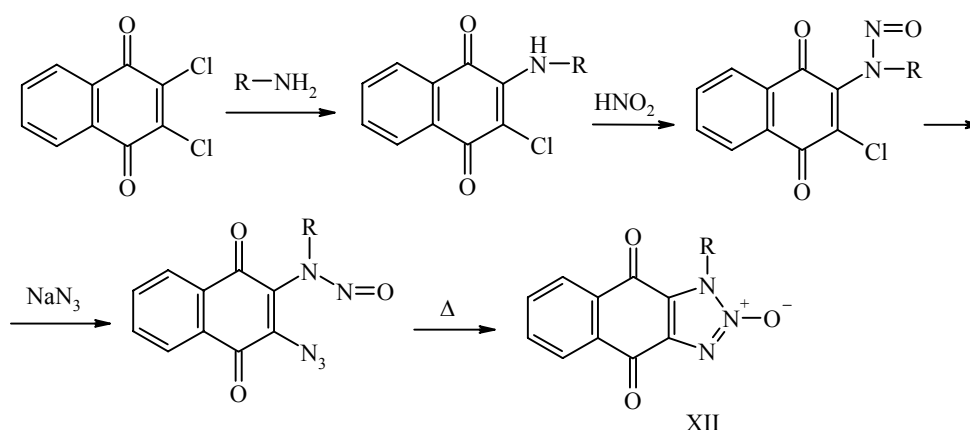


Введение субстратов (XI) в реакции с некоторыми вторичными (особенно циклическими) аминами не приводило к столь однозначным результатам, вероятно, из-за способности остатка амина, находящегося в *пери*-положении к СО-группе, к окислительному расщеплению [5].

4. Синтез N-оксидов нафтотриазолов

Нами разработан путь к неизвестной ранее группе гетероциклов — N-оксидов нафтотриазолов (XII).

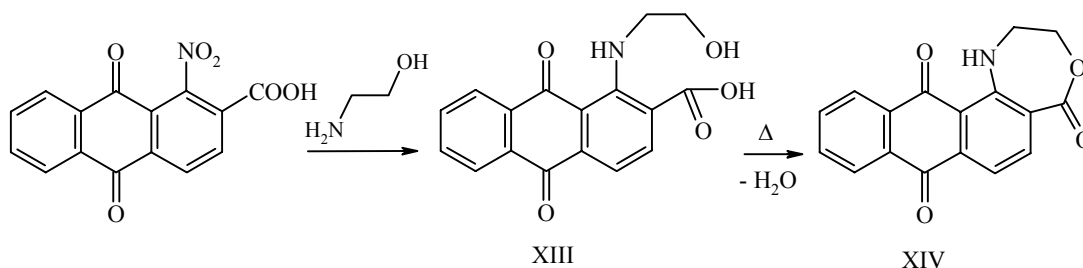
Синтез этих веществ осуществляется по следующей схеме:



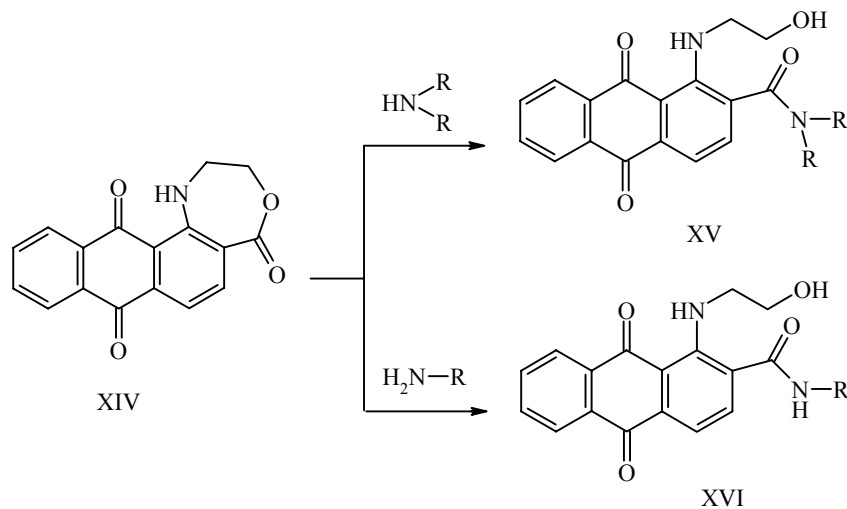
Отметим, что, к сожалению, не во всех случаях такая схема может быть реализована; успешность этого процесса во многом определяется способностью 2-R-амино-3-хлор-1,4-нафтохинонов нитрозироваться.

5. Синтетический аспект превращений 1-этаноламино-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты

1-Этаноламино-9,10-антрахинон-2-карбоновая кислота (XIII) легко получается при взаимодействии 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты с этанол амином. Далее, при нагревании в органических растворителях кислота (XIII) легко и практически количественно циклизуется в 1,2,3,5,8,13-гексагидро-антра[1,2-*e*][1,4]оксазепин-5,8,13-трион (XIV):



Лактон (XIV) способен расщеплять гетероцикл под действием различных, в том числе и биогенных аминов:

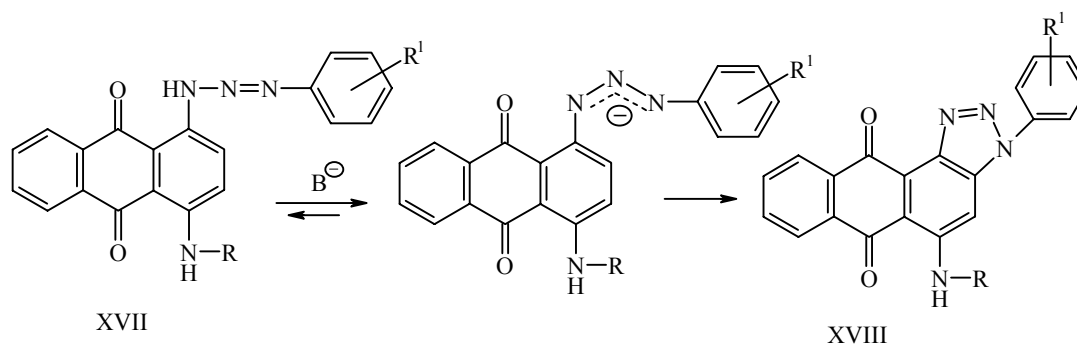


Учитывая высокую биологическую (в том числе антиопухолевую) активность этаноламинопроизводных 9,10-антрахинона, можно полагать, что продукт (XIV) способен быть полезным синтоном при синтезе новых биологически активных продуктов.

6. Циклизация некоторых триазеноантрахинонов в 3-арилантра[1,2-d]триазол-6,11-дионы

Некоторые триазеноантрахиноны (XVII) под действием основных катализаторов циклизуются в соответствующие 3-арилантра[1,2-d]триазол-6,11-дионы (XVIII). По-видимому, циклизация (XVII→XVIII) включает внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома Н в депротонированном субстрате (XVII):

Реакция (XVII→XVIII), безусловно, не является универсальной, но в то же время служит удобным способом получения различных, весьма труднодоступных и неизвестных ранее хиноидных производных 1,2,3-триазола.



Работа выполнена при финансовой поддержке Красноярского краевого фонда науки, грант 9F0158.

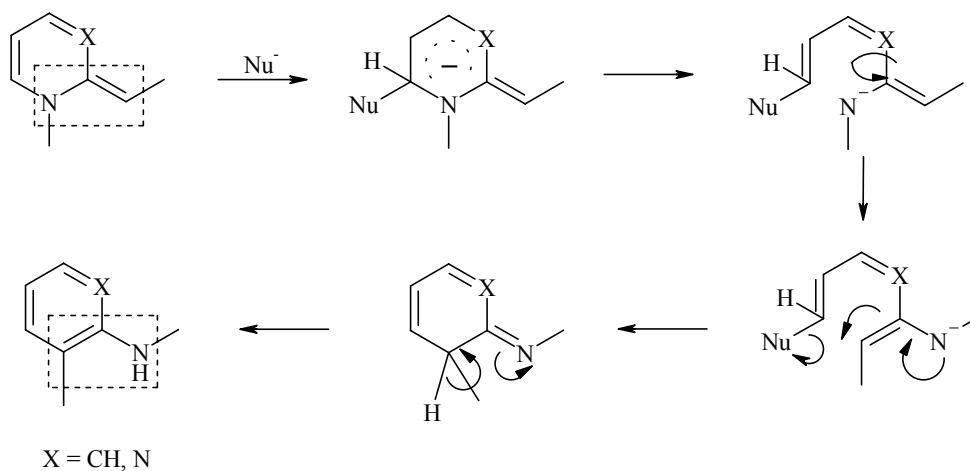
1. Л.М. Горностаев, Г.Ф. Зейберт, Г.И. Золотарева. *ХТС*, № 7, 912 (1980).
2. Г.И. Золотарева, Л.М. Горностаев. *ХТС*, № 10, 1329-1331 (1983).
3. Т.И. Лаврикова, Е.В. Арнольд, В.Т. Сакилиди, Л. М. Горностаев. *ХТС*, № 6, 822-824 (1993).
4. Е.В. Арнольд, Т.И. Лаврикова, А.П. Еськин, Л.М. Горностаев, А.В. Ельцов. *ЖОрХ*, **28**, вып. 5, 1083-1087 (1992).
5. Е.П. Фокин, В.В. Русских. *ЖОрХ*, **2**, вып. 5, 907-916 (1966).

Нетривиальный путь синтеза полизамещенных 2-алкиламиноникотинамидов

Данагулян Г.Г.

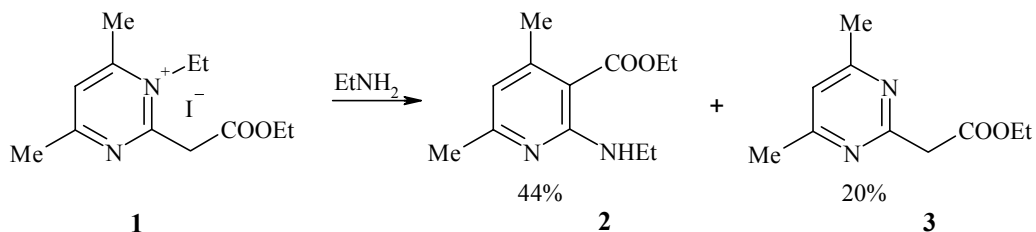
*Институт органической химии НАН Республики Армения
375094, Ереван, ул. Закария Канакерци, 167а*

В 70-х годах была открыта перегруппировка производных пиридина и пиримидина, которая получила название енаминовой или “перегруппировки Коста-Сагитуллина” [1]. Схематически ее можно представить следующим образом:

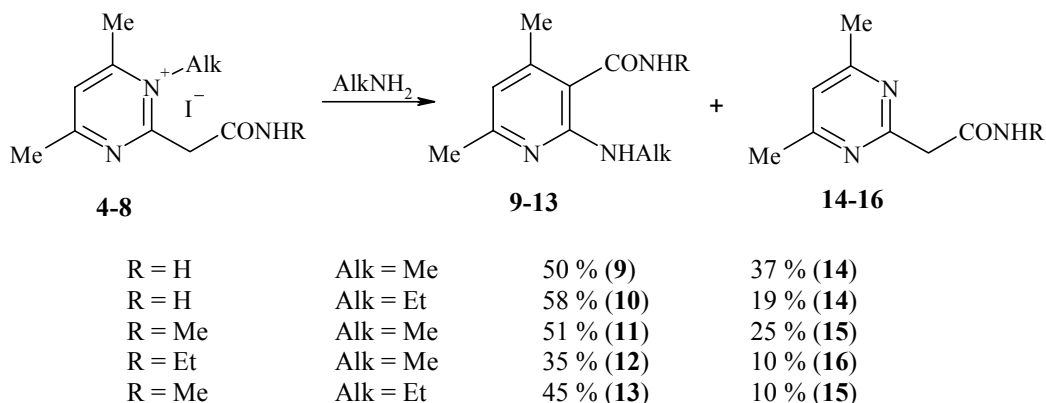


До сих пор было известно только несколько примеров упомянутой рециклизации пиримидинов в пиридины [2-5]. Это связано с тем, что рециклизация сопровождается рядом конкурентных процессов, которые мешают процессу рециклизации и идентификации продуктов превращений. С целью выяснения факторов, способствующих протеканию перегруппировки, а также для оценки влияния заместителей в боковой цепи, в пиримидиновом ядре, в том числе и у кватеринизованного атома азота, мы изучили превращения некоторых иодалкилатов – производных пиримидинилуксусной кислоты – под действием аминов.

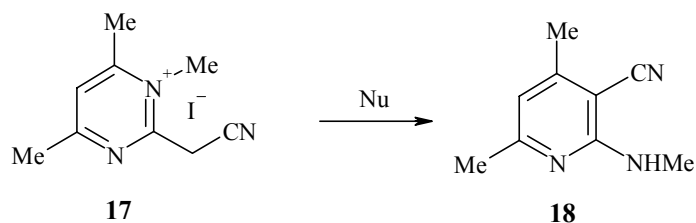
При взаимодействии иодэтилата (1) с этиламином был выделен продукт перегруппировки, т.е. 2-этиламинопроизводное никотиновой кислоты (2). Другим веществом оказался продукт дезэтилирования (3).



Введение в боковую цепь амидной группы способствует перегруппировке: выходы продуктов реакций с участием иодметилата и иодэтилата равны соответственно 50 и 58%.

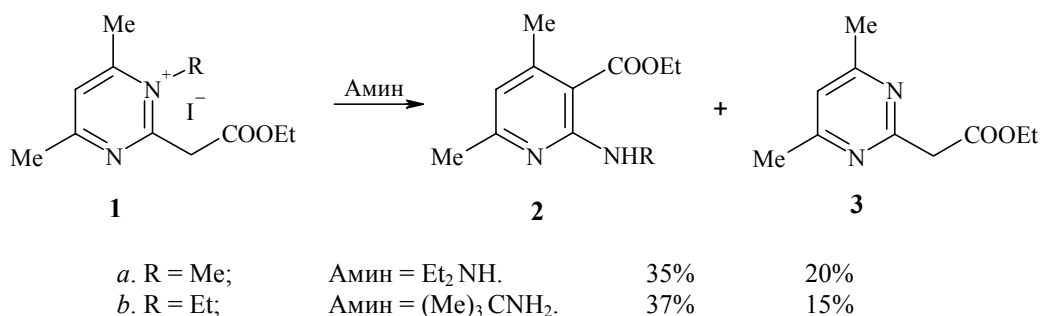


Было показано, что еще более существенный эффект оказывает введение нитрильной группы в боковую цепь. В спиртовом растворе метиламина продукт рециклизации получается с выходом 72%, а под действием этилата натрия реакция идет количественно, даже при комнатной температуре. По-видимому, наличие сильной электроноакцепторной группы приводит к смещению электронной плотности к атому углерода, что облегчает процесс повторной циклизации и образования С-С связи.

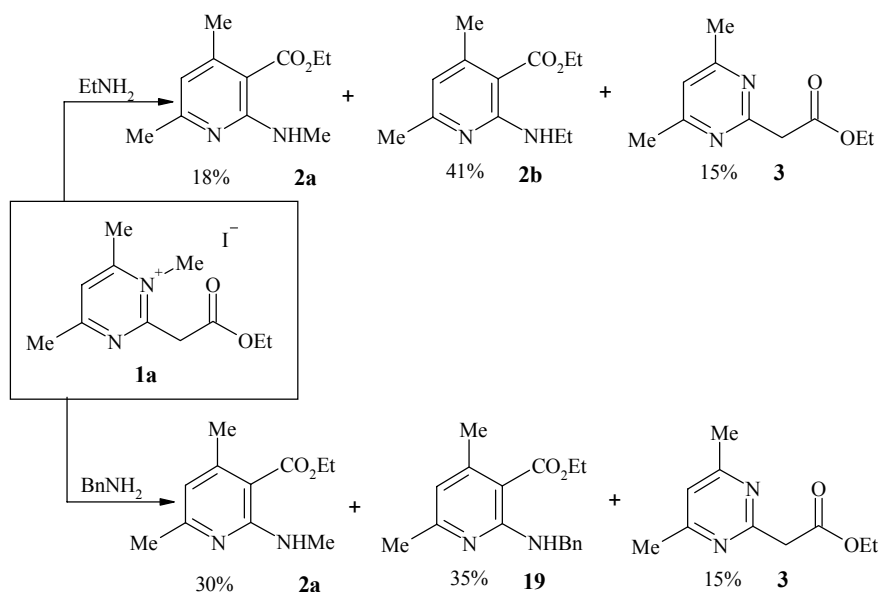


Таким образом, можно утверждать, что введение электроноакцепторных групп в боковую цепь должно способствовать рециклизации.

С целью изучения влияния природы нуклеофильного реагента на изучаемое превращение мы изучили взаимодействие пиридиниевых солей с различными аминами. Реакцией йодметилата пиридинилуксусного эфира с диэтиламиноом мы пытались выяснить влияние стерического фактора на ход рециклизации. Оказалось, что и в этом случае реакция идет в двух направлениях, а именно: с образованием 2-алкиламинопиридина и продукта деметилирования. Подобный результат был отмечен и в реакции йодэтилата с трет-бутиламиноом.

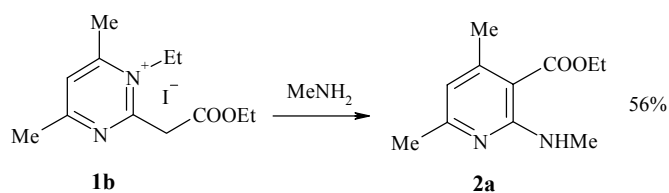


Неожиданным оказался результат взаимодействия того же йодметилата с этиламиноом. Здесь, помимо ожидаемых продуктов деметилирования и рециклизации, был выделен еще один продукт – эфир 2-этиламиноникотиновой кислоты. Таким образом, енаминовая перегруппировка в этом случае идет в двух направлениях: с образованием обычного продукта изомеризационной рециклизации и с заменой аминного фрагмента, т.е. с образованием “продукта перегруппировки с переаминированием” [6].

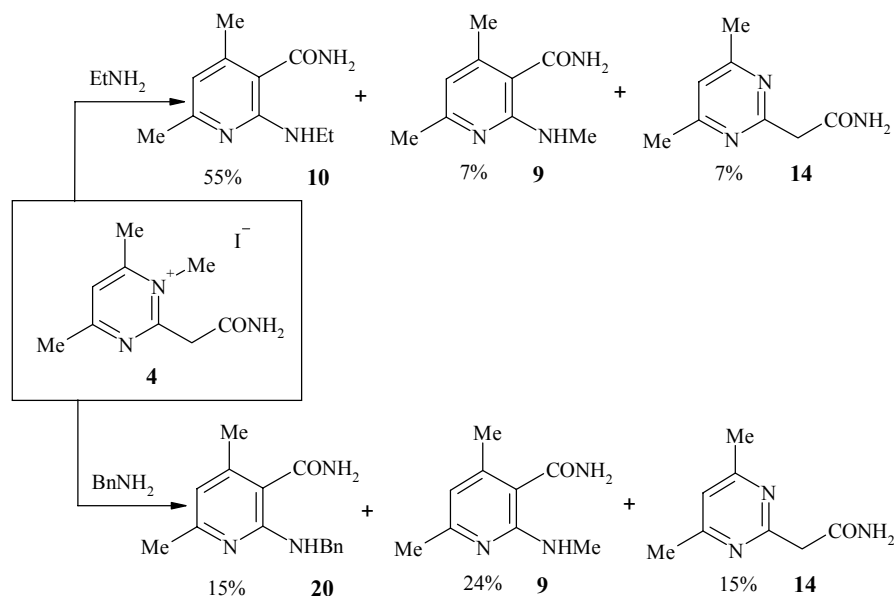


Аналогичный результат, а именно, протекание перегруппировки с переаминированием, был отмечен также в реакции йодметилата с бензиламином (было выделено 2-бензиламино-производное пиридина).

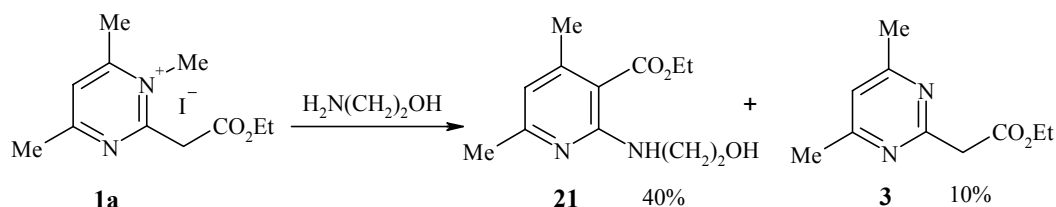
Реакцией этилийодида **1b** с метиламином был получен лишь 1 продукт – "продукт перегруппировки с переаминированием".



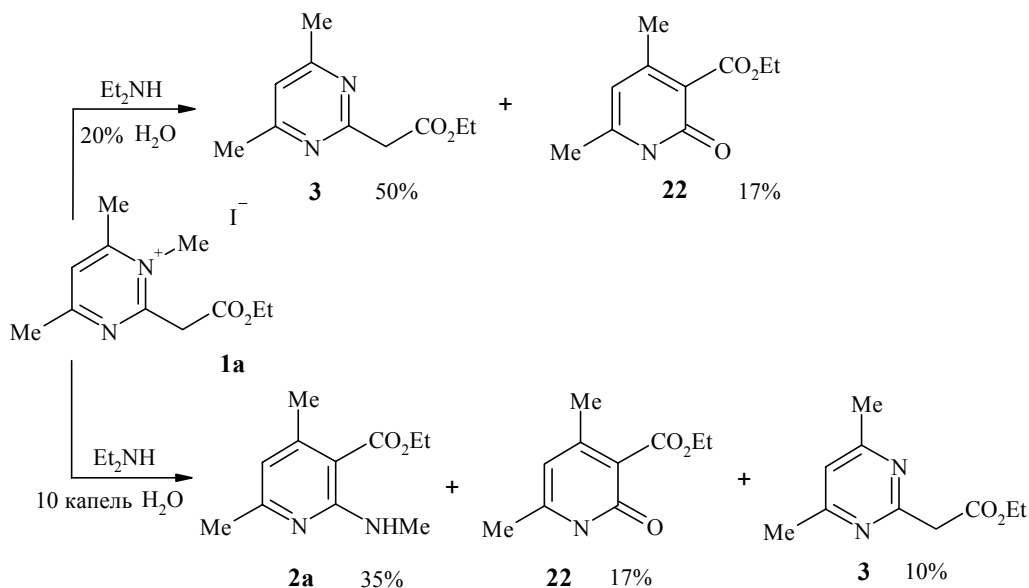
Протекание перегруппировок с переаминированием было также обнаружено в случае амидов пиримидинилуксусной кислоты. Так, йодметилат амида пиримидинилуксусной кислоты **4** с этиламином образует в основном 2-этиламинопроизводное **10**, а в реакции с бензиламином – 2-бензиламинопроизводное **20**.



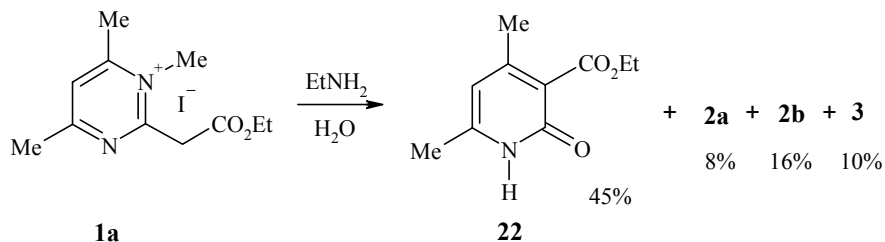
Из приведенного выше следует, что обнаруженная перегруппировка с переаминированием имеет общий характер для енаминовых перегруппировок пиридиниевых солей. Для нас принципиально важным является то, что это превращение может оказаться оригинальным инструментом введения различных групп во 2-ое положение пиридинового кольца, что позволит в будущем получать производные пиридина, которые недоступны или труднодоступны при использовании иных синтетических путей, как это показано в реакции с этаноламином.



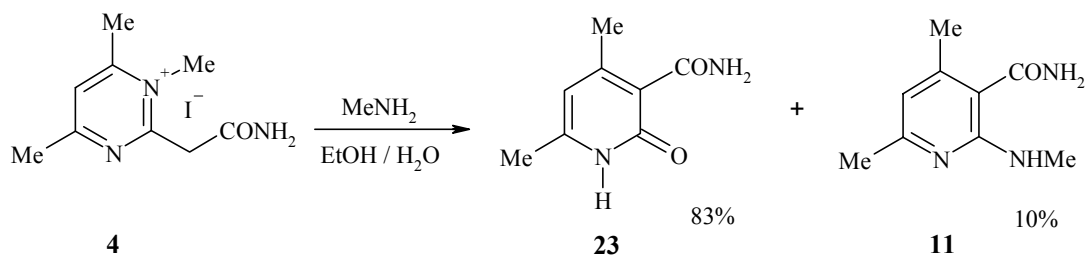
Во всех рассмотренных случаях опыты проводились в безводной среде, поскольку присутствие воды, как правило, приводит к деструкции пиридинового кольца. Изучение рециклизации пиридиниевых солей в присутствии ограниченного количества воды показало, что в этом случае перегруппировка может идти иначе - с образованием пиридона. Так, йодметилат пиридинилуксусной кислоты под действием диэтиламина в водно-спиртовом растворе (примерно 20% воды) в основном образует продукт деметилирования. Однако образуется также и производное 2-оксикотининового эфира **22**. При добавлении в реакционную смесь значительно меньшего количества воды доля продукта деметилирования резко уменьшается и в основном реакция идет с образованием продукта рециклизации и пиридона **22**.



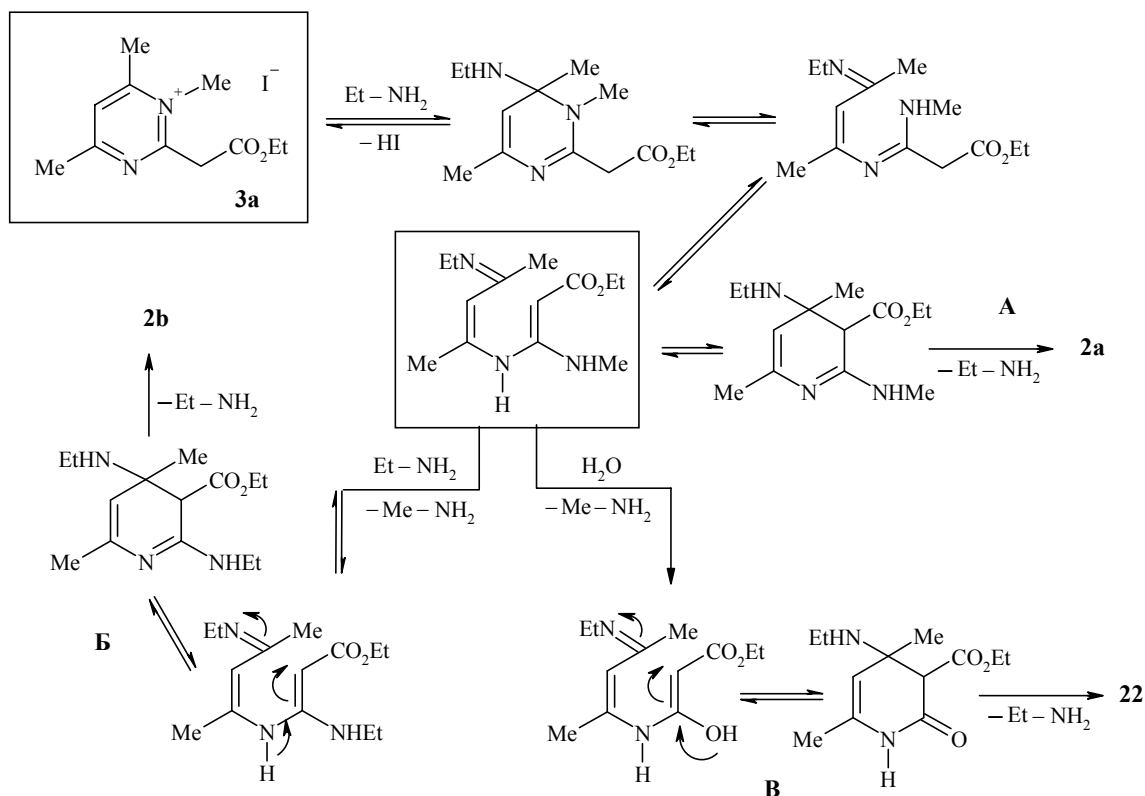
Ранее приведенная реакция йодметилата с этиламином в присутствии воды протекает с образованием как пиридона **22**, так и “продукта перегруппировки с переаминированием”.



Амид **4** под действием метиламина образует соответствующий пиридон **23** с выходом 83%, что еще раз подтверждает легкость протекания перегруппировок в амидах пиридинилуксусной кислоты.



Таким образом, можно сделать вывод, что обнаруженное и ранее не описанное превращение пиридиниевых солей в пиридоны имеет общий характер и может быть использовано как способ получения замещенных пиридонов. Мы представляем схему этого превращения следующим образом: по-видимому, и в этом случае ключевой является роль расщепленного интермедиата, который в присутствии воды подвергается мягкому неполному гидролизу енаминной группы, что приводит к образованию енола, циклизующегося далее в пиридон. Тот же интермедиат может трансформироваться в продукт нормальной перегруппировки и в продукт “перегруппировки с переаминированием”. Мы предполагаем, что образование продукта перегруппировки с переаминированием может происходить за счет аминного обмена в енаминном фрагменте интермедиата. Однако не исключено, что реакция может идти и за счет реализации иного направления атаки нуклеофила, в частности, по 2-му положению.



В заключение считаю необходимым выразить благодарность сотрудникам группы Ларисе Саакян и Гаянэ Рухкян, которые принимали непосредственное участие в выполнении данной работы, а также отметить неформальную поддержку и участие в обсуждении результатов со стороны известного ученого, профессора Алана Катрицкого.

Представленная работа выполнена в рамках темы 00-405, финансируемой Министерством образования и науки Республики Армения, а также гранта АСН 006 98 / АС 1-955 Национального фонда науки и передовых технологий (NFSAT) и Американского фонда гражданских исследований и развития (US CRDF).

1. N. Kost, S.P. Gromov, R.S. Sagitullin. *Tetrahedron*, v. **37**, p. 3423 (1981).
2. А.Н. Кост, Р.С. Сагитуллин, Г.Г. Данагулян. *ХГС*, № 4, с. 558 (1977).
3. А.Н. Кост, Р.С. Сагитуллин, Г.Г. Данагулян. *ХГС*, № 10, с. 1400 (1978).
4. R.S. Sagitullin, A.N. Kost, G G. Danagulyan. *Tetrahedron Letters*, v. **43**, p. 4135 (1978).
5. Г.Г. Данагулян, А.П. Бояхчян, А.А. Сафарян. *ХГС*, № 11, с. 1577 (1995).
6. G.G. Danagulyan, L.G. Sahakyan, A.R. Katritzky, S.N. Denisenko. *Heterocycles*, v. **53**, № 2, p. 419 (2000).

Анальгетики нового поколения на основе конденсированных четвертичных имидазолиевых солей

Демченко А.М.¹, Бухтиарова Т.А., Назаренко К.Г.², Лозинский М.О.²

¹Черниговский педагогический университет, Украина

14027, Чернигов, ул. Свердлова, 53

²Институт органической химии НАН Украины

02094, Киев, ул. Мурманская, 5

В настоящее время завершаются предклинические испытания нового высокоэффективного ненаркотического анальгетика Д-57 [1] и отработка промышленной технологии получения действующего вещества на Борщаговском химико-фармацевтическом заводе (г. Киев, Украина).

Экспериментальные данные показали, что соединение Д-57 превосходит по активности препараты сравнения (анальгин, ортофен и кеторолак) на моделях термической и химической ноцицептивной стимуляции. Найденные показатели сравнивали (в динамике) с таковыми для фармакологических аналогов - анальгина, ортофена и кеторолака (таблицы 1, 2).

Таблица 1. Сравнительная характеристика активности соединения Д-57, анальгина и ортофена при внутрижелудочном введении

Препарат	"Корчи", вызванные уксусной кислотой		"Горячая пластинка"		"Tail-flick"	
	ЕД ₅₀ , мМ/кг	Относительная активность	ЕД ₅₀ , мМ/кг	Относительная активность	ЕД ₅₀ , мМ/кг	Относительная активность
Д-57	0,0040	39,2	0,0005	530	0,0698	2,33
Анальгин	0,1567	1,00	0,2650	1,00	0,1624	1,00
Ортофен	0,0154	10,2	0,3015	0,88	0,2308	0,70

Так, на модели "корчей", вызванных уксусной кислотой, соединение Д-57 превосходит по активности анальгин в 39,2 раза, ортофен - в 4 раза. В тесте "горячей пластинки" соединение Д-57 превосходит анальгин в 530 раз, ортофен - более чем в 600 раз; в тесте "tail-flick" - активнее анальгина в 2,3 раза, а ортофена - в 3,3 раза.

Таблица 2. Сравнительная эффективность соединения Д-57 и кеторолака на моделях болей различного генеза

Препарат	"Горячая пластинка" ЕД ₅₀ , мг/кг	"Корчи", вызванные уксусной к-той ЕД ₅₀ , мг/кг	Механическая стимуляция, % изменения (к исходному) порога болевой чувствительности		Периферическая мононейропатия*, тест "лапа", % изменения к исходному через:	
			Без воспаления	На фоне воспаления	1 ч	24 ч
Д-57	0,2	1,6	+143,4	+51,9	-31,2	-34,2
Кеторолак	Неактивен	2,0	+ 43,4	+45,2	-35,6	-39,5

*Д-57 - 15 мг/кг
кеторолак-28 мг/кг.

Кроме этого, показано (табл. 3), что соединение Д-57 и морфина гидрохлорид в тесте "горячей пластинки" проявляют близкие по величине анальгезирующие эффекты.

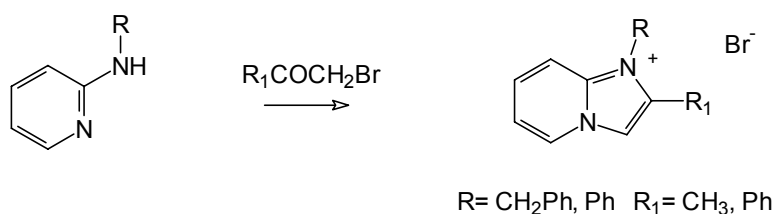
Таблица 3. Сравнительная анальгезирующая активность соединения Д-57 и морфина гидрохлорида на модели "горячая пластинка" при внутрижелудочном введении

Препарат	Тест-доза мг/кг	Латентный период реакции, % изменения (к исходному) через:					
		30 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	24 часа
Д-57	0,5	+78,9	+121,6	+102,0	+167,1	+210,4	+ 88,3
Д-57	1,0	+64,8	+ 96,9	+141,3	+169,7	+147,3	+110,2
Д-57	1,5	+57,2	+ 73,2	+207,6	+239,4	+182,9	+145,6
Морфина гидрохлорид	2,5	+207,8	+103,3	+178,9	+109,3	+132,2	-

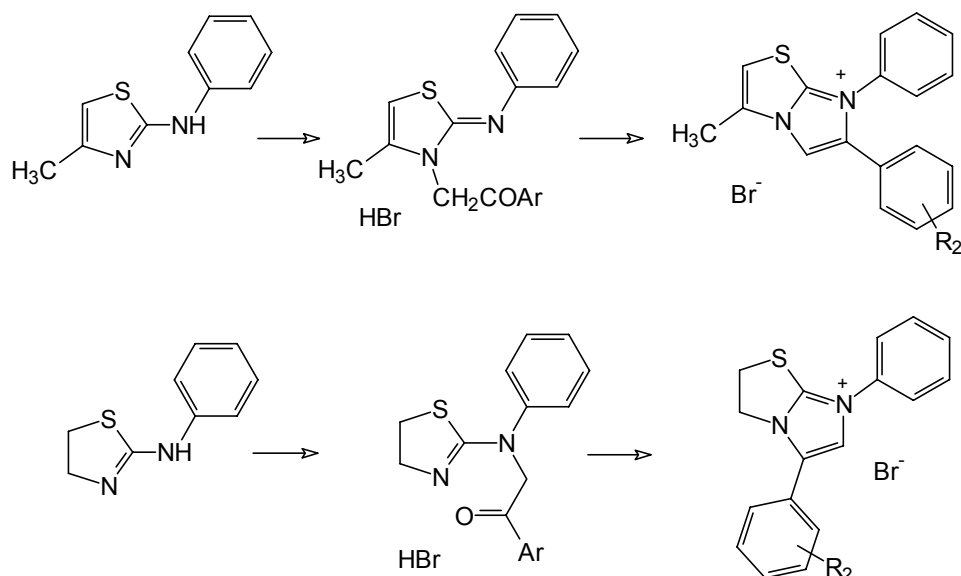
Однако динамика его отлична, что обусловлено особенностями фармакокинетики обоих веществ. При этом по эффективности действия Д-57 оказывается почти в 2 раза сильнее морфина гидрохлорида. Длительность достоверно регистрируемой анальгезии соединения Д-57 – около 24 часов, тогда как у морфина длительность эффекта в данном тесте – 2,5 часа.

С целью исключения возможного участия опиатных рецепторов в анальгезирующем действии изучали способность налоксона (1 мг/кг, в/б) изменять эффективность соединения Д-57. Найдено, что анальгезирующий эффект соединения Д-57 при введении налоксона не изменяется (тест "горячей пластинки"), что свидетельствует о неопиатном механизме его действия.

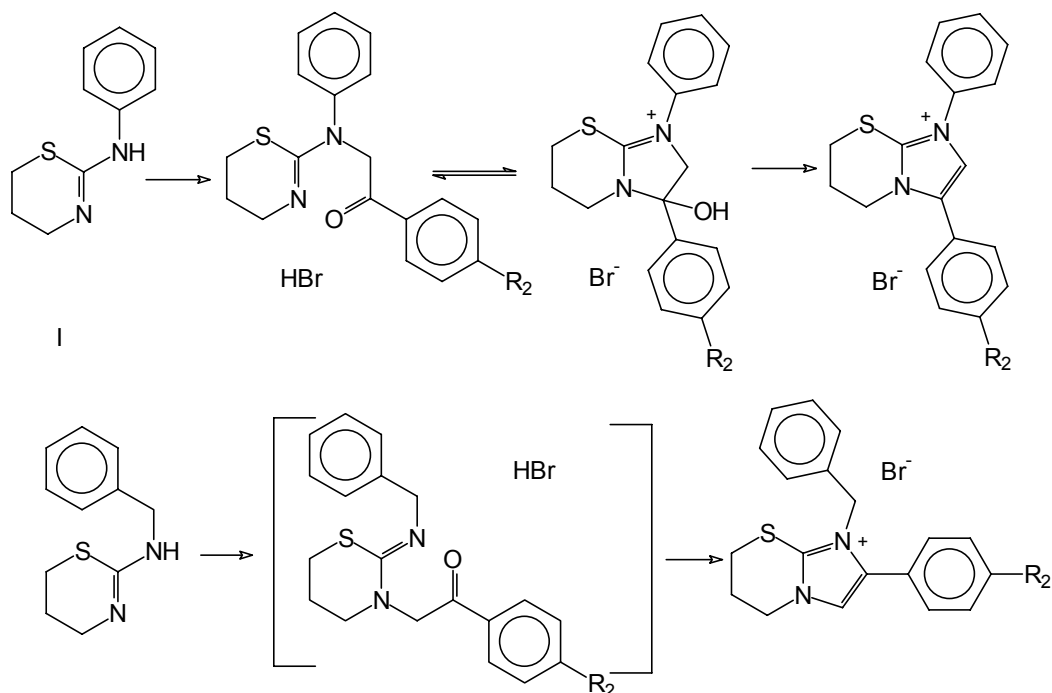
Соединение Д-57 было получено алкилированием гетероциклических N-арил(алкиларил)аминоамидинов замещенными фенацилбромидами. Ранее [2] было найдено, что взаимодействие как 2-бензиламино-, так и 2-анилинопиридина с α -бромкетонами протекает по атому N в цикле с образованием соответствующих 1,2-дизамещенных имидазо[1,2-a]пиридиновых солей.



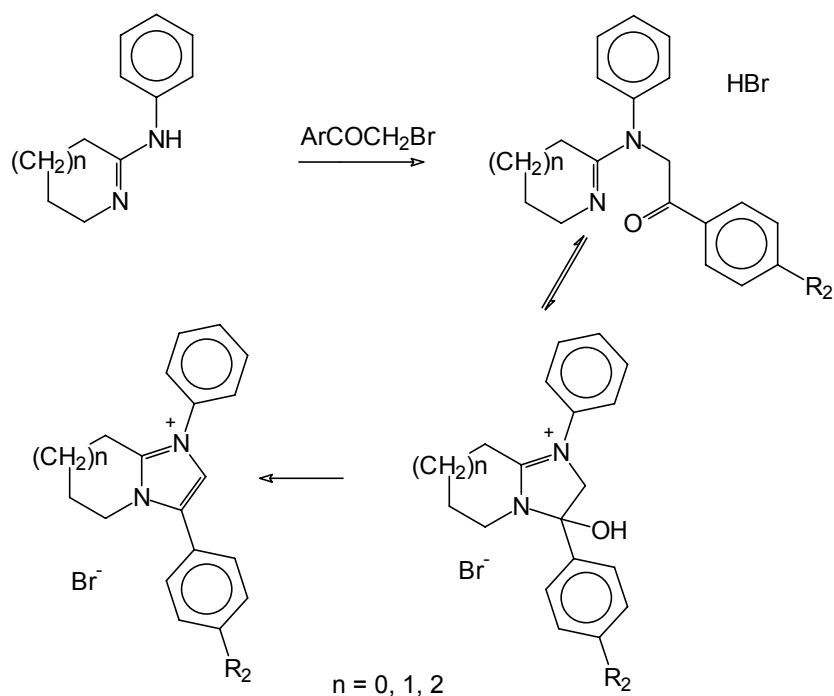
Нами показано, что алкилирование замещенных по аминогруппе гетероциклических амидинов ароматическими α -бромкетонами может протекать как по атому N в цикле, так и по экзоциклическому атому N в зависимости от степени насыщенности гетероцикла и типа заместителя в аминогруппе. Так, алкилирование ароматического 2-анилино-4-метилтиазола замещенными фенацилбромидами протекает по атому N в цикле с образованием (при последующей циклизации промежуточной соли) бромидов 3-метил-6,7-диарилимидазо-[2,1-b]тиазолия [3]. Однако насыщенный 2-анилинотиазолин взаимодействует с α -бромкетонами по экзоциклическому атому N с образованием бромидов 5,7-диарил-2,3-дигидродиарил-имидазо[2,1-b]тиазолия [4].



2-Анилино-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин также алкилируется замещенными фенацилбромидами по экзоциклическому атому N [5] с образованием (после кипячения соответствующих промежуточных солей в уксусном ангидриде) бромидов 1,3-диарил-6,7-дигидро-5Н-имидазо-[2,1-б][1,3]тиазиния. При этом 2-бензиламино-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин взаимодействует с α-бромкетонами по атому N в цикле с образованием бромидов 1-бензил-2-арил-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-б][1,3]тиазиния.

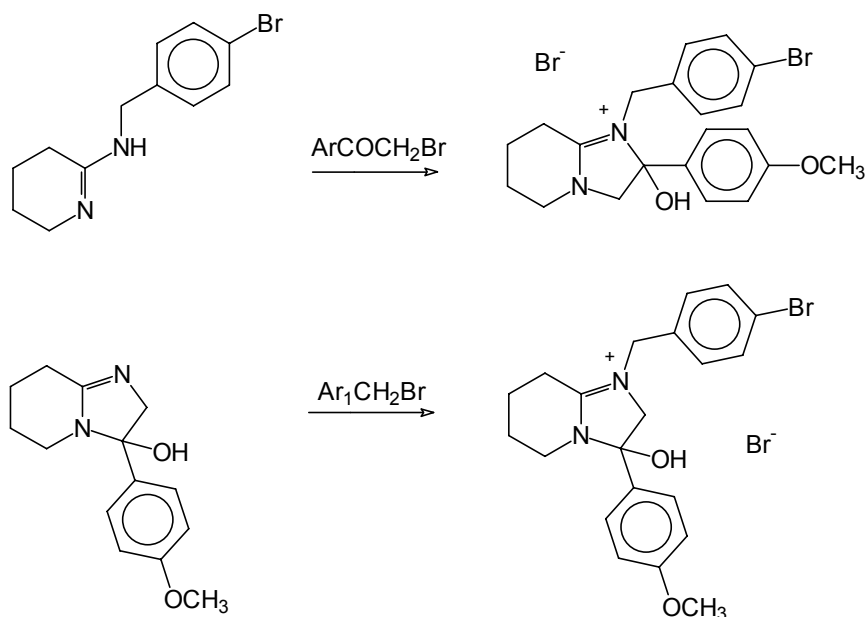


Кипячением эквимольных количеств ароматических аминов и 2-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридина или 2-метокси-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-азепина в толуоле были получены соответствующие 2-ариламино-3,4,5,6-тетрагидропиридины и 2-ариламино-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-азепины [6]. Нами изучена конденсация последних с замещенными α -галогенкетонами. Найдено, что наиболее оптимальным растворителем для их конденсации является этилацетат. Конденсация протекает с высоким выходом при непродолжительном нагревании эквимольных количеств исходных реагентов. Характерной особенностью полученных солей является их хорошая растворимость в CHCl_3 . Анализ спектров ПМР показал, что все полученные соединения находятся в бициклической таутомерной форме; характерная особенность этих веществ - проявление в области 4,0-4,7 м.д. картины ССВ, присущей АВ-системе с $J_{AB} = 12-14$ Гц, которая относится к сигналам протонов метиленовой группы фенацильного остатка. С другой стороны, в спектре ЯМР ^{13}C отсутствует сигнал карбонильного sp^2 -гибридизованного атома углерода. Следовательно, процесс алкилирования не заканчивается образованием солей типа А, а идет с одновременным внутримолекулярным нуклеофильным присоединением NH-группы по $\text{C}=\text{O}$ -группе. Кипячение полученных солей в уксусном ангидриде приводит к отщеплению молекулы воды и образованию соответствующих имидазольных солей.



Вывод о направлении алкилирования рассмотренных циклических полиметиленамидинов был сделан на основе данных РСА некоторых бромидов 1,3-диарил-4,5-полиметиленимидазолия.

В отличие от 2-ариламино-3,4,5,6-тетрагидропиридина алкилирование 2-(4¹-бромбензил-амино)-3,4,5,6-тетрагидропиридина пара-метоксифенацилбромидом протекает по атому азота в цикле с образованием бромиды 1-(4¹-бромбензил)-2-гидрокси-2-(4¹-метоксифенил)-2,3,5,6,7,8-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридиния. Доказательство направления алкилирования – синтез изомерного соединения с установленной структурой.



Спектральные характеристики и физико-химические константы двух изомерных соединений различны. Дальнейшее непродолжительное кипячение полученных соединений в уксусном ангидриде приводит к образованию соответствующих 1-(4¹-бромбензил)-2(3)-(4¹-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридиновых солей.

Таким образом, нами отработаны методы получения конденсированных четвертичных имидазолиевых солей. Строение полученных продуктов установлено на основании данных ПМР и РСА. Одно из синтезированных соединений предложено в качестве высокоэффективного анальгетика.

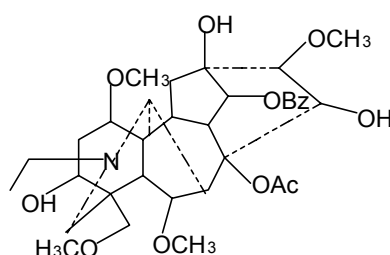
1. Ф.П. Тринус, О.Е. Ядловский, С.А. Михайлов // *Ліки*. № 1, 2, С.69-71 (2000).
2. С.К. Bradsher, E.F. Litzinger, M.F. Zinn // *J. Het. Chem.*, **2**, № 4, P.331-334 (1965).
3. А.М. Демченко, В.А. Чумаков, А.Н. Красовский, Э.Б. Русанов, А.Н. Чернега, В.В. Пироженко, М.О. Лозинский // *ЖОХ*, **67**, № 11, С. 1886-1892 (1997).
4. А.М. Демченко, В.А. Чумаков, А.Н. Красовский, В.В. Пироженко, М.О. Лозинский // *ХГС*, № 6, С. 829-832 (1997).
5. А.М. Демченко // *Доповіди НАН України*, № 4, С.144-147 (2000).
6. R. Javorsky, Z. Vesela, S. Truchlik // *Chem. Zvesti*, **32**, № 2, P. 223-231 (1978).

Дитерпеновые алкалоиды - новый класс природных веществ с антиаритмической активностью

Джахангиров Ф.Н.

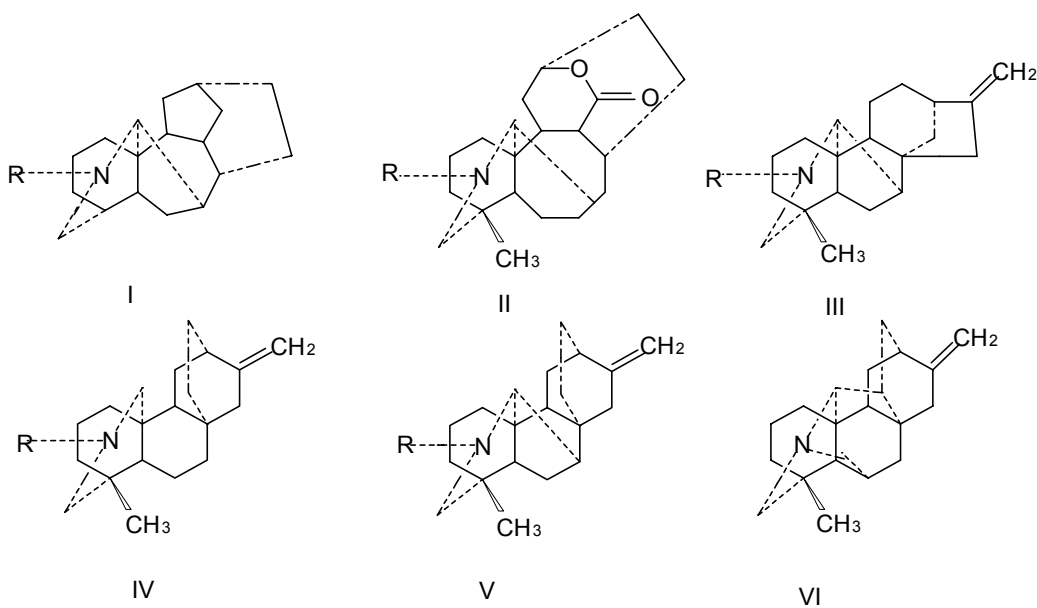
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77

Алкалоид аконитин хорошо известен исследователям как нейροкардиотоксин. Он широко используется в различного рода фундаментальных и прикладных исследованиях в качестве тонкого нейροхимического инструмента для моделирования аритмий и изучения процессов, лежащих в основе генерации нервного импульса [1].



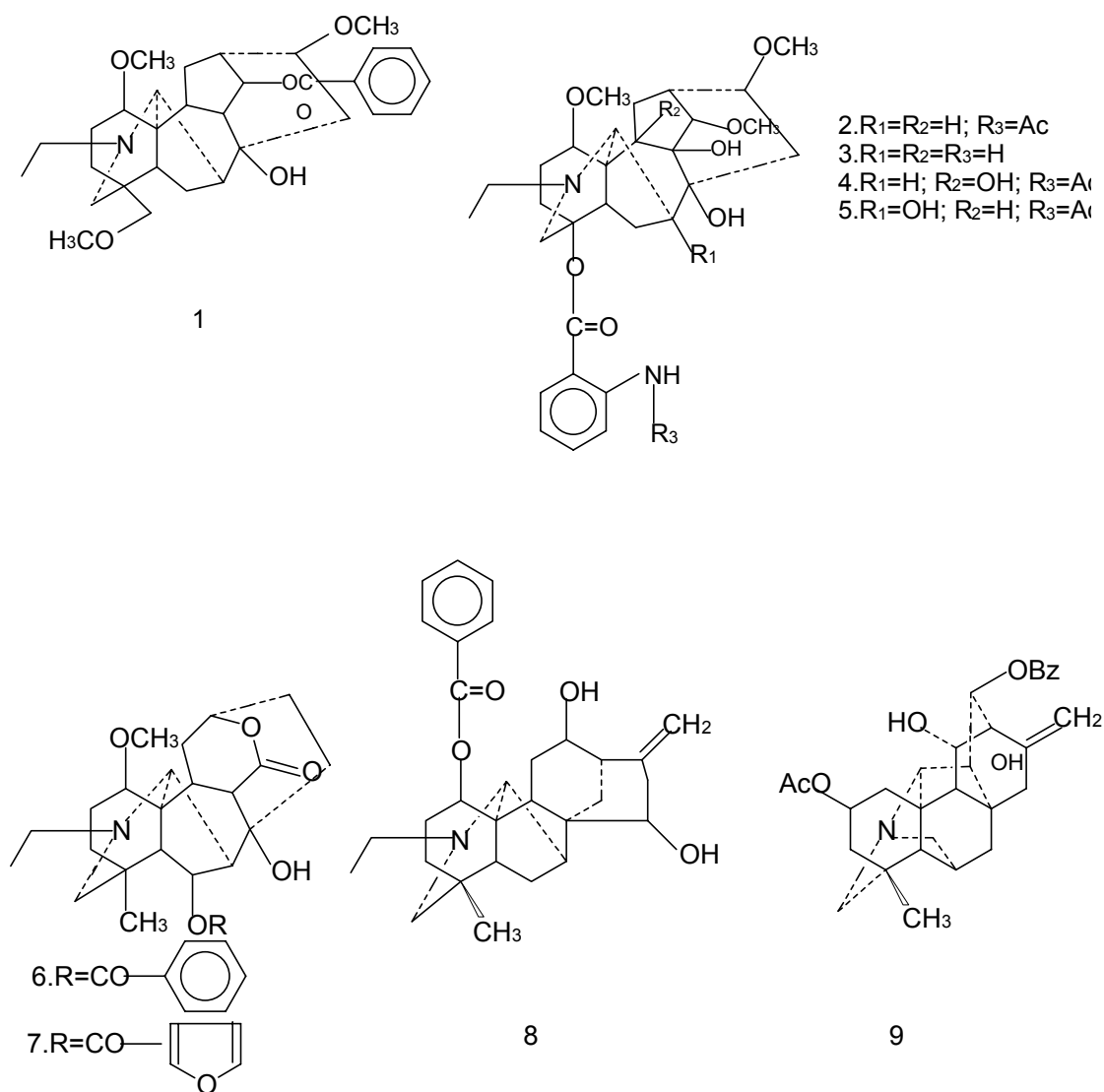
Аконитин относится к группе дитерпеноидных алкалоидов (ДТА). К настоящему времени из различных видов растений родов *Aconitum*, *Delphinium*, *Spiraea*, *Farrua*, *Jnulae* выделено около 600 ДТА. Эти основания имеют вполне очевидное структурное сходство с аконитином. Известно, что в большом ряду структурно близких веществ могут быть обнаружены соединения и похожие, и качественно отличающиеся по своим фармакологическим свойствам.

Нами был проведен целенаправленный поиск антиаритмических препаратов (ААП) среди 180 ДА и их синтетических производных, различающихся природой и местом расположения функциональных групп в ликоктониновом (1), гетератизиновом (2), напеллиновом (3), атизиновом (4), денудатиновом (5) и гетизиновом (6) скелетах.



Установлено, что подавляющее число ДТА с различными типами скелета проявляют выраженное антиаритмическое и противофибрилляторное действие [2,3]. Многие из них по активности и селективности (LD_{50}/ED_{50}) более чем в 10 раз превосходят существующие ААП (см. таблицу).

Таблица. Антиаритмическая активность дитерпеноидных алкалоидов с различными типами строения



10. Аклезин (Сумма алкалоидов *A. Leukostomum*)

№	Название	ЭД ₅₀ , мг/кг, в/в.	ЛД ₅₀ , мг/кг, в/в.	ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀
1.	Бензоилталатизамин	0.26	25.0	96.2
2.	Лаппаконитин	0.05	5.9	118.0
3.	N-дезацетиллаппаконитин	0.05	7.3	146.0
4.	N-ацетилсепаконитин	0.07	15.0	214.3
5.	Ранаконитин	0.05	6.2	124.0
6.	Бензоилгетератизин	0.035	5.0	142.9
7.	Фураилгетератизин	0.07	16.2	231.4
8.	Бензоилнапеллин	0.24	30.0	133.3
9.	Зеравшанизин	0.5	34.1	68.0
10.	Аклезин	0.13	14.5	111.5
	Ритмилен	4.0	42.0	10.5
	Аймалин	5.0	33.0	6.6
	Этмозин	1.25	12.0	9.6
	Мекситил	7.0	35.0	5.0
	Лидокаин	10.0	39.0	3.9
	Хинидин	20.0	66.9	3.3
	Новокаионамид	60.0	138.0	2.3

При этом выявленные ДТА различаются между собой силой, быстротой наступления и продолжительностью антиаритмического эффекта, особенностями фармакодинамики, фармакокинетики, метаболизмом и механизмом реализации антиаритмического действия, что позволило дифференцированно подходить к отбору препаратов, наиболее отвечающих современным требованиям клиники [2-9].

В результате проведенных исследований отобраны и предложены для практической медицины в качестве антиаритмических средств 10 препаратов. Из них лаппаконитина гидробромид (аллапинин) и сумма алкалоидов из надземной части *Aconitum Leucostomum* (аклезин) внедрены в практику здравоохранения.

Многолетние клинические исследования показали высокую противоаритмическую эффективность аллапинина и аклезина при лечении больных с желудочковыми и наджелудочковыми экстрасистолиями, пароксизмами мерцания и трепетания предсердий, пароксизмальной наджелудочковой и желудочковой тахикардией, в том числе при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ).

В результате сравнения с известными в настоящее время антиаритмическими средствами установлено, что аллапинин и аклезин являются более высокоэффективными средствами при

лечении больных с хроническими и жизнеопасными желудочковыми и наджелудочковыми тахикардиями.

Препараты превосходят по активности и эффективности хинидин, дизопирамид, кордарон, этmozин, этатизин. Они имеют важные преимущества перед другими препаратами, так как могут успешно применяться при выраженной синусовой брадикардии, синдроме слабости синусового узла, синдроме уширения интервала Q - T на фоне сниженного артериального давления. При длительном лечении аллапинин и аклезин сохраняют первоначально достигнутый противоаритмический эффект и не выявляют аритмогенных и других токсических эффектов на внутренние органы и системы организма. У больных с сердечной недостаточностью оба препарата практически не вызывают изменений сократительной функции миокарда, что выгодно отличает их от других ААП.

Дальнейший поиск новых ААП, обладающих высокой активностью и избирательностью действия, наиболее целесообразно проводить среди моноацилароматических замещенных алкалоидов, выделенных из растений или полученных синтезом на базе аминоспиртов, так как найдено, что антиаритмическая активность и одновременно избирательность действия на сердце (LD_{50}/ED_{50}) растет в ряду: аминоспирты > ацетаты аминоспиртов > моноароматические замещенные аминоспиртов.

1. M.H. Benn, John. M. Jacyno // *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, ed S. William Pelletier. N.Y., Vol. 1, № 4, (1984); p. 153-210.
2. Б.Т. Салимов, Ж.Х. Кузибаева, Ф.Н. Джахангиров. *Химия природ. соедин.* № 3, 384-387 (1996).
3. Ф.Н. Джахангиров, М.Н. Султанходжаев, Б. Ташходжаев, Б.Т. Салимов. *Химия природ. соедин.* № 2, 257-270 (1997).
4. Ф.Н. Джахангиров, Ф.С. Садритдинов. *Докл. АН Уз ССР*, № 3, 46-48 (1985); № 7, 47-48 (1985).
5. Ф.Н. Джахангиров, Е.Г. Сиротенко, Я.В. Рашкес. *Докл. АН Уз ССР*, № 8, 44-48 (1990).
6. Е.В. Валеев, А.Н. Верхратский, Ф.Н. Джахангиров // *Нейрофизиология*. Киев, т. 22, № 2, (1990), с. 201-206.
7. Ф.Н. Джахангиров, А.Е. Валеев, Ф.С. Садритдинов. *Узб. биологич. журн.* № 5, с. 7-10 (1986).
8. Ж.Х. Кузибаева, Ф.Н. Джахангиров, Е.Г. Мильгром. *Химия природ. соедин.* № 3, с. 391-393 (1997).
9. Ф.Н. Джахангиров, С.Ф. Соколов, А.Н. Верхратский // *"Аллапинин – новый противоаритмический препарат растительного происхождения"*, Ташкент, изд. "Фан", 1993, с. 3-34.

Взаимосвязь структура-антиаритмическая активность в ряду алкалоидов типа ликоктонина и их аналогов

Джахангиров Ф.Н., Салимов Б.Т., Юнусов М.С.

*Институт химии растительных веществ
им. акад. С.Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77*

Дитерпеноидные алкалоиды типа ликоктонина, которыми богаты растения рода *Delphinium* (сем. *Ranunculaceae*), являются структурно близкими аналогами оснований - аритмогенов типа аконитина. Среди алкалоидов типа ликоктонина и их аналогов проводился расширенный скрининг, поскольку именно они, в принципе, могут оказаться новыми веществами с выраженным антиаритмическим действием.

Фармакологические испытания показали, что делькорин (1) [1,2], эльделидин (2) [3,4], деметиленделькорин (3) [1], деметиленэльделидин (4) [2,5], дельфатин (5) [2,5], 7,18-О,О'-диметил-ликоктонин (6) [6] проявили умеренную антиаритмическую активность (АА). Сравнение эффективных доз (см. таблицу) дельфатина (5) и деметиленделькорина (3), соединений, структуры которых различаются лишь типом заместителя у атома С-6, показывает, что последний обладает в 2 раза большей АА.

Дельсолин (7) [5,8], отличающийся от дельфатина (5) наличием у атома С-1 группы ОН вместо CH_3O -группы, не эффективен в дозах, при которых деметиленделькорин (3) проявляет АА. Попарное сравнение эффективных доз деметиленделькорина (3) и делькорина (1), деметиленэльделидина (4) и эльделидина (2) показывает, что при переходе от первых к последним АА заметно повышается (см. таблицу).

Повышение АА наблюдается при переходе от дельфатина (5) к 7,18-О,О'-диметил-ликоктонину (6), отличающемуся от первого наличием у атома С-7 метоксильной группы вместо гидроксильной.

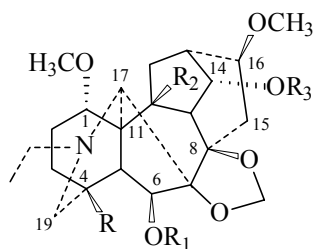
Полученные результаты позволяют сделать вывод, что нижеперечисленные заместители при соответствующих атомах углерода - С(1)- OCH_3 , С(7)- OCH_3 , С(7),С(8)-метилendioксигруппа и С(6)-ОН - усиливают АА аминоспиртов типа ликоктонина.

Сложноэфирные соединения 6-бензоилделькорин (8) [7], эльделин (9) [3,4], 6-бензоилэльделидин (10) [7], 14-бензоилдиктиокарпин (11) [9,10], 14-бензоилброуниин (12) [8,10] и 14-бензоилделькозин (13) [8,10] проявляют выраженную АА. Превращение броуниина (14), не эффективного в дозах 5-20 мг/кг, в 14-ацетилброуниин (15) [8] приводит к появлению АА в пределах указанных доз. При переходе от 14-ацетилброуниина (15) к 14-бензоилброуниину (11) наблюдается резкое повышение АА.

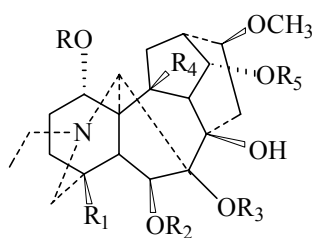
Рост АА наблюдается также при сравнении эффективных доз эльделидина (2), эльделина (9) и 6-бензоилэльделидина (10). Появляется высокая АА также при переходе от делькозина (16) [2,5] к 14-бензоилделькозину (13). Полученные результаты показывают, что независимо от природы заместителей у атомов С-1, С-7 и С-8 сложноэфирные соединения с бензоилоксигруппой у атомов С-6 или С-14 проявляют практически одинаковую АА.

Таблица. Сравнительная токсичность и антиаритмическая активность дитерпеноидных алкалоидов типа ликоктонина и их аналогов на модели аконитиновой аритмии

Соединение	Структура	Антиаритмическая активность в опытах на крысах (аконитин 10-12 мкг/кг) внутривенно, мг/кг	
		ЛД ₅₀	ЭД ₅₀



Делькорин (1)	R=CH ₂ OCH ₃ ; R ₃ =CH ₃ (Здесь и далее не указанные R=H)	116	15
Эльделидин (2)	R=R ₃ =CH ₃ ; R ₂ =OH	235	25,4
6-Бензоилделькорин (8)	R=CH ₂ OCH ₃ ; R ₁ =COC ₆ H ₅ ; R ₃ =CH ₃	45	2
Эльделин (9)	R=R ₃ =CH ₃ ; R ₁ =COCH ₃ ; R ₂ =OH	136	10,2
6-Бензоилэльделидин (10)	R=R ₃ =CH ₃ ; R ₁ =COC ₆ H ₅ ; R ₂ =OH	16,1	0,67
14-Бензоилдиктиокарпин (11)	R=CH ₃ ; R ₁ =COCH ₃ ; R ₂ =OH; R ₃ =COC ₆ H ₅	22,1	0,82



Деметиленделькорин (3)	R=R ₅ =CH ₃ ; R ₁ =CH ₂ OCH ₃	120	20
Деметиленэльделидин (4)	R=R ₁ =R ₅ =CH ₃ ; R ₄ =OH	230	30
Дельфатин (5)	R=R ₂ =R ₅ =CH ₃ ; R ₁ =CH ₂ OCH ₃	100	40,1
7,18-O,O'-Диметилликоктонин (6)	R=R ₂ =R ₃ =R ₅ =CH ₃ ; R ₁ =CH ₂ OCH ₃	76,5	25

Таблица. Продолжение

Дельсолин (7)	$R_1=CH_2OCH_3$; $R_2=R_5=CH_3$	175	В дозах 5-20 мг/кг не эффективен
14-Бензоилброуниин (12)	$R=R_2=CH_3$; $R_1=CH_2OCH_3$; $R_5=COC_6H_5$	17,5	0,66
14-Бензоилделькозин (13)	$R_1=CH_2OCH_3$; $R_2=CH_3$; $R_5=COC_6H_5$	35,1	1,8
Броуниин (14)	$R=R_2=CH_3$; $R_1=CH_2OCH_3$	70	В дозах 5-20 мг/кг не эффективен
14-Ацетилброуниин (15)	$R=R_2=CH_3$; $R_1=CH_2OCH_3$; $R_5=COCH_3$	57	10
Делькозин (16)	$R_1=CH_2OCH_3$; $R_2=CH_3$	108,7	В дозах 5-20 мг/кг не эффективен
Новокаионамид		138	60

Таким образом, в ряду алкалоидов ликоктонинового типа и их аналогов АА аминспиртов зависит от природы заместителей у атомов С-1, С-6, С-7 и С-8. Бензоилоксигруппа, находящаяся у атомов С-6 или С-14 указанного типа соединений, приводит к появлению высокой антиаритмической активности.

1. А.С. Нарзуллаев, М.С. Юнусов, С.Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 497 (1973).
2. Б.Т. Салимов, М.С. Юнусов, Н.Д. Абдуллаев, З.М. Ваисов, *Химия природ. соедин.*, 95 (1985).
3. Б.Т. Салимов, Н.Д. Абдуллаев, М.С. Юнусов, С.Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 235 (1978).
4. Р. Шакиров, М.В. Тележенецкая, И.А. Бессонова, С.Ф. Арипова, И.А. Исраилов, М.Н. Султанходжаев, В.И. Виноградова, В.И. Ахмеджанова, Т.С. Туляганов, Б.Т. Салимов, В.А. Тельнов, *Химия природ. соедин.*, 957 (1996).
5. Р. Шакиров, М.В. Тележенецкая, И.А. Бессонова, С.Ф. Арипова, И.А. Исраилов, М.Н. Султанходжаев, В.И. Виноградова, В.И. Ахмеджанова, Т.С. Туляганов, Б.Т. Салимов, В.А. Тельнов, *Химия природ. соедин.*, 410 (1996).
6. Б.Т. Салимов, М.С. Юнусов, С.Ю. Юнусов, А.С. Нарзуллаев, *Химия природ. соедин.*, 665 (1975).
7. Ф.Н. Джахангиров, М.Н. Султанходжаев, Б. Ташходжаев, Б.Т. Салимов, *Химия природ. соедин.*, 254 (1997).
8. Б.Т. Салимов, М.С. Юнусов, С.Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 106 (1978).
9. Б.Т. Салимов, М.С. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 530 (1981).
10. Р. Шакиров, М.В. Тележенецкая, И.А. Бессонова, С.Ф. Арипова, И.А. Исраилов, М.Н. Султанходжаев, В.И. Виноградова, В.И. Ахмеджанова, Т.С. Туляганов, Б.Т. Салимов, В.А. Тельнов, *Химия природ. соедин.*, 244 (1996).

N-ацетиленсодержащие производные ароматических аминов в синтезе азотистых гетероциклов

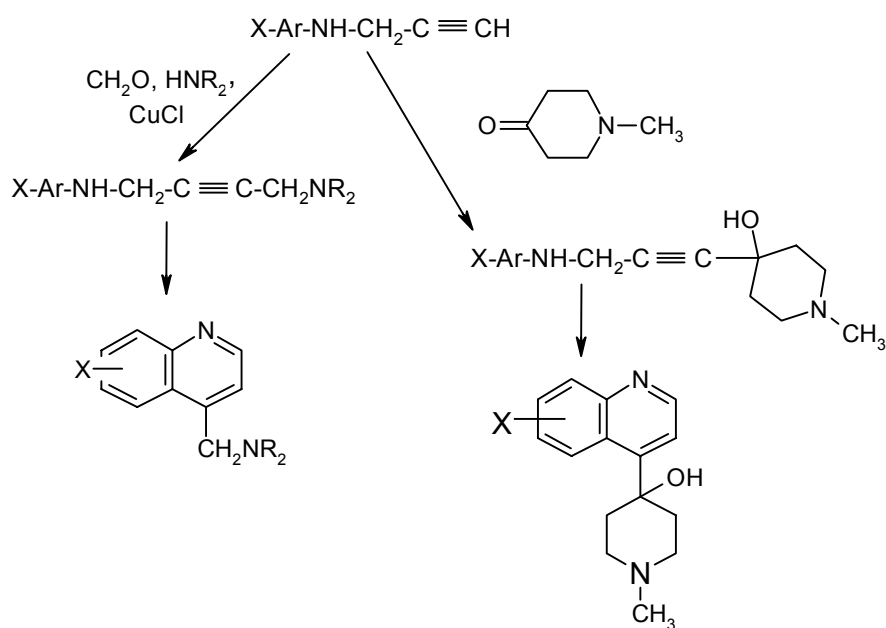
У1

Ержанов К.Б., Визер С.А., Курманкулов Н.Б., Дедешко Е.Х.

Институт химических наук им. А.Б. Бектурова Республики Казахстан
480100, Алматы, ул. Ш. Валиханова, 106

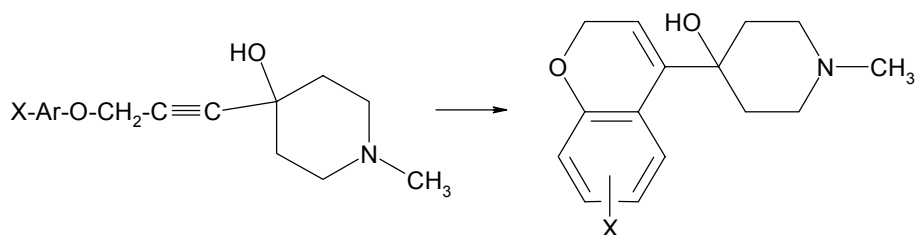
Ацетилен и его производные широко применяются в синтезе моно-, би- и полициклических азотистых гетероциклов. Успехи в этом направлении обобщены во многих монографиях и обзорных статьях [1-3]. Разнообразные производные 4-оксогетероциклов по карбонильной группе известны как лекарственные средства с широким спектром терапевтического действия [4]. Однако введение в 4-е положение пиперидин-4-онов или декагидрохинолонов фрагментов хинолиновых оснований представляет известные препаративные трудности. Галоидпроизводные хинолинов – труднодоступные и малоактивные соединения. Синтез таких соединений и изучение их биологической активности представляют безусловный интерес и могут привести к выявлению препаратов с высокой физиологической активностью.

Нами разработана достаточно простая схема конструирования пиперидиновых спиртов, содержащих в 4-м положении хинолиновый радикал. Различным образом замещенные ариламины превращаются в N-пропинилариламины, конденсацией которых с карбонильными соединениями были получены различные ариламинопропиниловые спирты, в том числе 4-ариламинопропинил-пиперидин-4-олы. При гидратации они подвергаются циклизации с образованием хинолинового кольца.

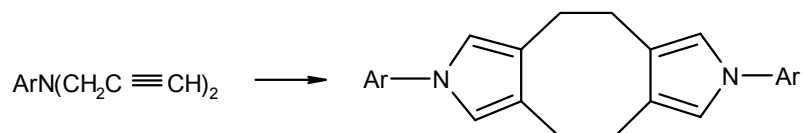


Аминометилированные ариламинопропины также циклизуются в 4-диалкиламино метилен-хинолины.

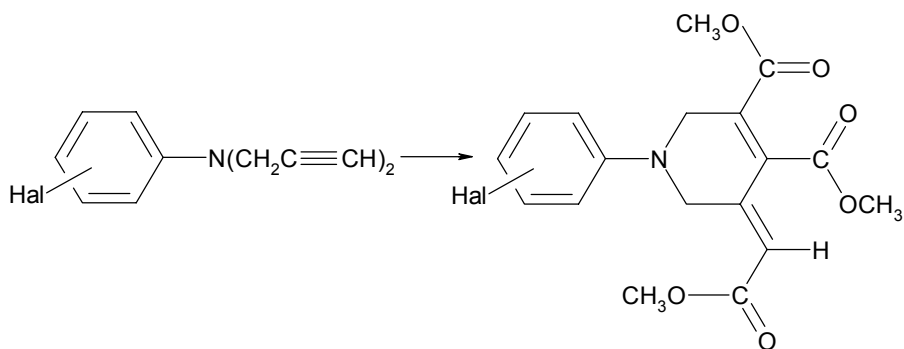
В случае замещенных арилоксипропинилпиперидолов в положении 4 пиперидинового цикла образуется бензопирановый фрагмент:



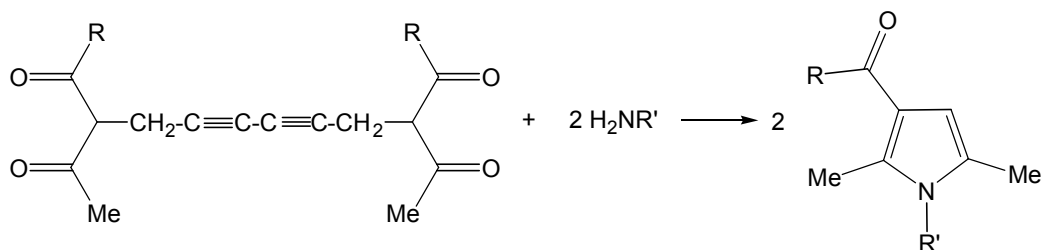
N,N-дипропинилариламины в суперосновной среде в присутствии KOH димеризуются и циклизуются с образованием ди(N-арил)пирролоциклооктанов:



В реакции окислительного метоксикарбонилирования N,N-дипропинилариламинов, катализируемой хлористым палладием, образуются, по видимому, трикарбометоксизамещенные 1,2,6-тригидропиридины:



При взаимодействии 2,11-диокси-3,10-диацилдодека-5,7-диенов с первичными аминами происходит необычный распад диацетиленовой группировки с последующей циклизацией промежуточных енаминов до 1-R'-2,5-диметил-3-ацилпирролов.



1. Р. Фукс, Г.Г. Вийе. Гл. 4. С. 326-407 в кн.: "Химия ацетиленовых соединений". Под ред. Г.Г. Вийе. М., Химия, 1973, 414 с.
2. J. Bastide, O. Henri-Rousseau. Ch. 11, p. 447-522 in the book "The Chemistry of the carbon-carbon triple bond". Toronto, ed. Wiley, 1978, 530 p.
3. Б.А. Трофимов, А.И. Михалева. *N*-Винилтирролы. Новосибирск: Наука СО. 1984. 264 с.
4. Н.М. Курбат, К.Д. Пралиев, Т.А. Салита, В.К. Ю, Е.Л. Верина. *Хим. фарм. ж.*, Т. 25, № 7, 20-29 (1991).

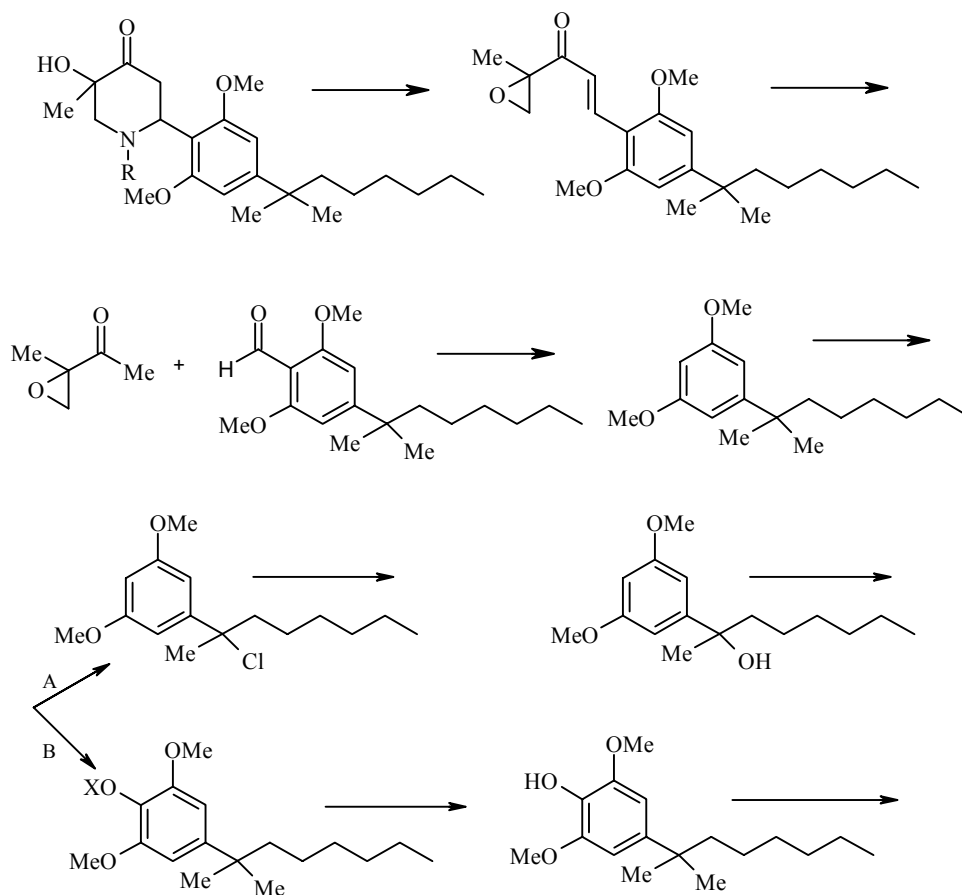
Звонок А.М., Макрияннис А.

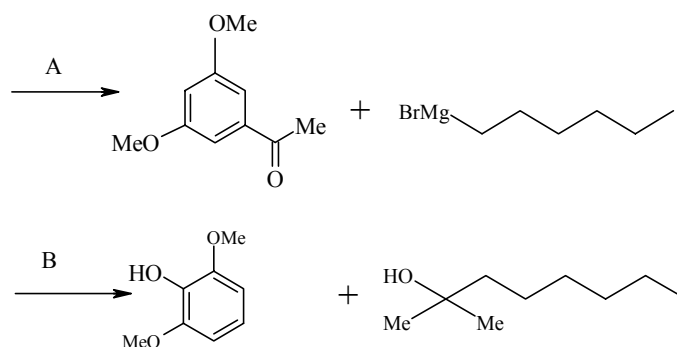
University Connecticut, School of Pharmacy
372 Fair Field Rd., Unit 2092, Storrs, CT 06269-2092, USA

Cannabis (марижуана), смесь природных каннабиноидов, обнаруженных в *Cannabis Sativa*, является одним из наиболее часто применяемых наркотических средств. (-)- Δ^9 -Тетрагидроканнабинол (ТГК) является главным психофармакологическим компонентом марижуаны. Установлено, что каннабиноиды обладают антиэметической, анальгетической, антиконвульсивной, жаропонижающей активностью и могут применяться для лечения астмы и глаукомы [1-7]. Многие из указанных биологических эффектов непосредственно связаны с взаимодействием каннабиноидов с каннабиноидными рецепторами (CB1 и CB2), которые открыты недавно и интенсивно изучаются в связи с синтезом множества каннабиноид-подобных соединений для медицинских целей.

Целью настоящей работы является синтез 1-алкил-3-гидрокси-6-[2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)фенил]пиперидин-4-онов, представляющих интерес в качестве предшественников азаканнабимиметиков на основе 2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)бензальдегида, 2-метил-2-ацетилоксирана и первичных аминов. Схема ретросинтетического анализа структуры целевого продукта представлена ниже:

Схема 1

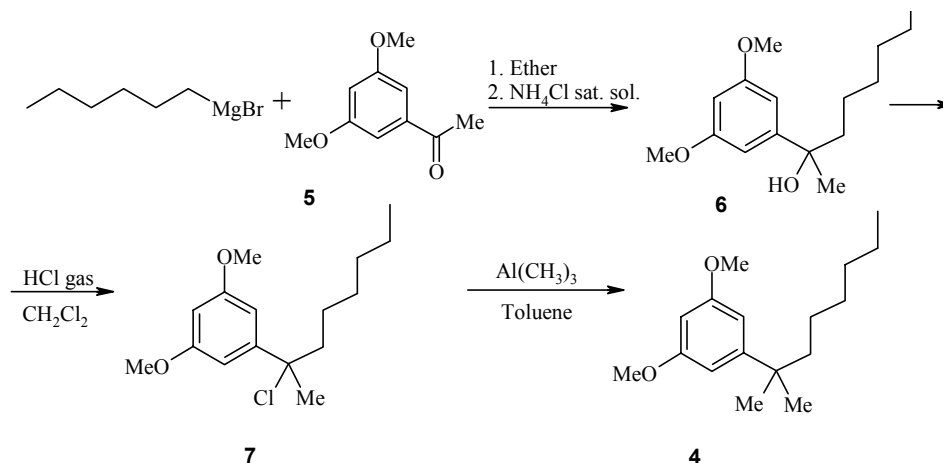




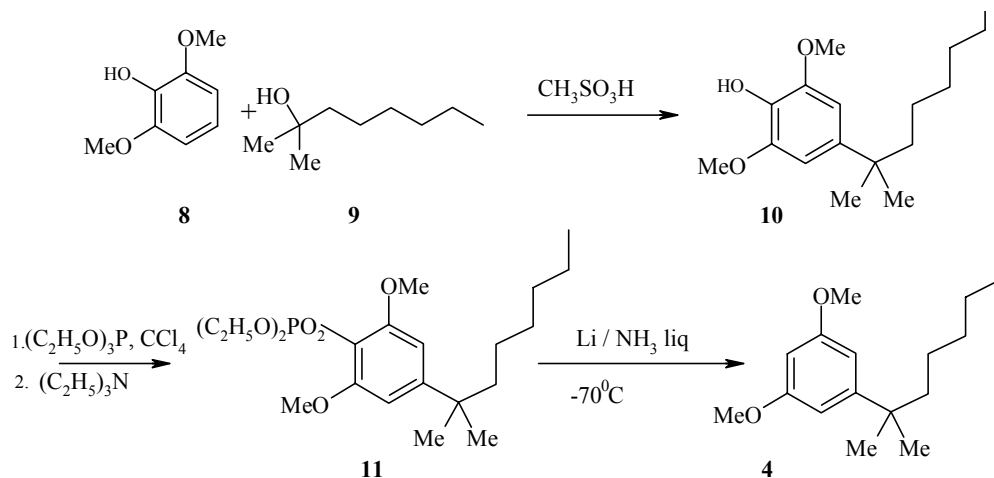
Как видно из вышеприведенной схемы, ключевым соединением является 2-метил-5-[2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)фенил]-1,2-эпоксид-4-пентен-3-он 2, синтез которого легко осуществим альдольно-кетоновой конденсацией 2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)бензальдегида 3 с 2-метил-2-ацетилоксираном. В свою очередь, указанный альдегид может быть получен формилированием 2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)бензола 4. Синтез соединения 4 возможен двумя путями А и В, показанными на схеме.

В качестве исходного ароматического кетона для синтеза арена 4 по пути А был использован коммерчески доступный 3,5-диметоксиацетофенон 5. Это соединение вводилось в реакцию магниорганического синтеза с *n*-гексилмагнийбромидом с образованием 3,5-диметокси-4-(α -гидрокси- α -метил-*n*-гептил)бензола 6. Последующее замещение ОН-группы на атом С1 с образованием соответствующего бензилхлорида 7 было осуществлено пропусканием сухого НСl через раствор соединения 6 в метилхлориде. Метилирование 3,5-диметокси-4-(α -метил- α -хлор-*n*-гептил)бензола 7 было осуществлено триметилалюминием в толуоле при -40°C :

Схема 2

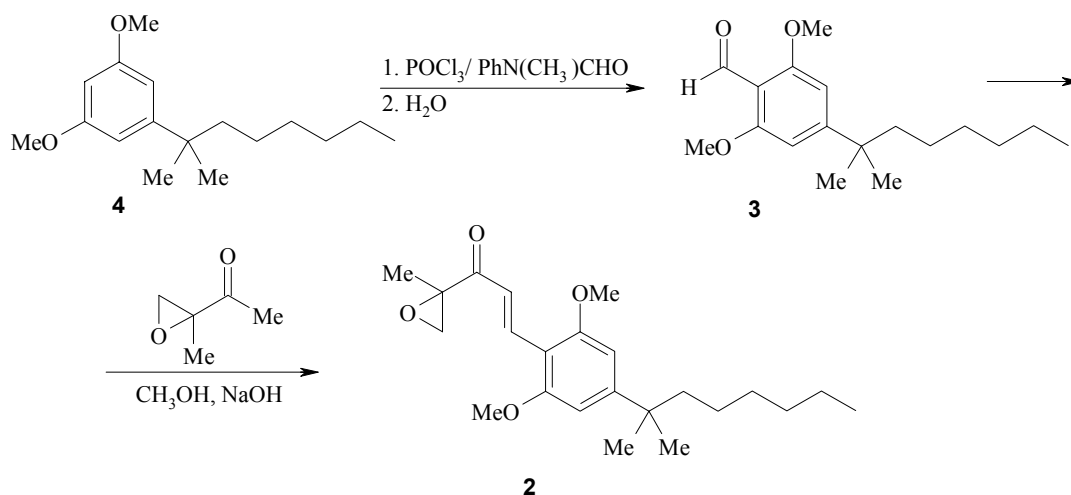


Согласно 2-й схеме синтеза (В) соединения 7 в качестве исходного субстрата был использован 2,6-диметоксифенол 8 [8]. Указанное соединение алкилировалось в среде метансульфоновой кислоты 1,1-диметилгексилкарбинолом 9, полученным взаимодействием *n*-гексилмагнийбромидом с ацетоном. Замещение ОН-группы на атом Н в 2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)феноле 10 проведено путем его предварительного фосфорилирования триэтилфосфитом в фосфат 11 и последующим восстановлением 11 литием в жидком аммиаке с образованием арена 4:



Для формилирования углеводорода 4 были опробованы 2 метода. Первый, заключающийся в предварительном литиировании 4 с помощью *n*-бутиллития в эфирном растворе и последующем формилировании с помощью *N*-метилформанилида, не привел к желаемому результату. Формилирование по Вильсмейеру-Хааку 2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)бензола 4 *N*-метилформанилидом в присутствии POCl_3 в CH_2Cl_2 при 50°C привело к образованию 2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)бензальдегида 3 с выходом 72%. Полученный альдегид был введен в реакцию конденсации с 2-метил-2-ацетилоксираном в растворе NaOH в CH_3OH . 2-Метил-5-[2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)фенил]-1,2-эпокси-4-пентен-3-он 2 был выделен в виде вязкого масла желтого цвета, которое при стоянии кристаллизуется с образованием длинных игл:

Схема 4



Эпоксиденон 2 использовали в реакции гетероциклизации с метил-, этил- и *изо*-пропиламинами в изопропиловом спирте с образованием 1-алкил-3-гидрокси-6-[2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)фенил]пиперидин-4-онов 1а-в. Реакция соединения 2 с перечисленными выше аминами протекает достаточно медленно (особенно с *i*-пропиламином), что обусловлено значительным экранированием двойной связи 2,6-диметоксильными группами фенильного кольца:



1 a-c

1-изо-Пропил-3-гидрокси-6-[2,6-диметокси-4-(α,α -диметилгептил)фенил]пиперидин-4-он 1в, слегка желтоватая маслянистая жидкость, ^1H -ЯМР спектр (Bruker WP-211SY, 200 MHz), CDCl_3 , δ м.д.: 6.50 (ус, 2H, C_6H_2), 4.50 (дд, 1H, 6- H^a), 3.90 (дд, 1H, OH), 3.81 (с, 3H, CH_3O), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 3.54 (дд, 1H, 5- H^c), 3.05 (д, 1H, 2- H^c), 2.80 (м, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.30 (дд, 1H, 5- H^a), 2.20 (дд, 1H, 2- H^a), 1.58 (с, 3H, N- CH_3), 1.29, 1.21, 0.98, 0.84 (м, 19H, C_7H_{19}).

1. Segal, M. Cannabinoids and Analgesia. In *Cannabinoids as Therapeutic Agents*; Mechoulam, R., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1986, P. 105-120.
2. Pertwee, R.G. Pharmacology of Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. *Pharmacol. Ther.*, 1997, Vol. 74, P. 129-180.
3. Pertwee, R.G. The Central Neuropharmacology of Psychotropic Cannabinoids. *Pharmacol. Ther.*, 1988, Vol. 36, P. 189-261.
4. Hollister, L.E. Health Aspects of Cannabis. *Pharmacol. Rev.*, 1986, Vol. 38, P. 1-20.
5. Dewey, W.L. Cannabinoid Pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 1986, Vol. 38, P. 151-178.
6. Razdan, R.K., Howes, J.F. Drug Related to Tetrahydrocannabinol. *Med. Res. Rev.*, 1983, Vol. 3, P. 119-146.
7. Makriyannis, A., Rapaka, R.S. The Molecular Basis of Cannabinoid Activity. *Life Sci.*, 1990, Vol. 47, P. 2173-2184.
8. S.J. Dominianni, C.W. Ryan, C.W. DeArmitt. *J. Org. Chem.*, 42, 344-346 (1977).

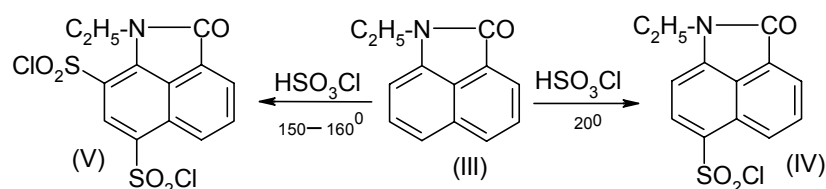
Превращение нафталевого ангидрида в производные бенз[с,d]индолин-2-она

Исак А.Д., Погорелова И.П.

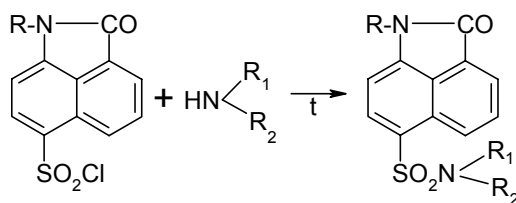
Восточно-Украинский национальный университет (Рубежанский филиал)
93010, Рубежное Луганской обл., ул. Ленина, 31

Сульфонамиды приобрели большое значение в медицине как мощные антибактериальные препараты, особенно после открытия бактериологических свойств сульфацина [1,2] и некоторых его производных. Однако в связи с ограниченной доступностью соединений, полученных на основе нафтостирила (бенз[с,d]индолин-2-она; I), данные по их биологической активности носят фрагментарный характер.

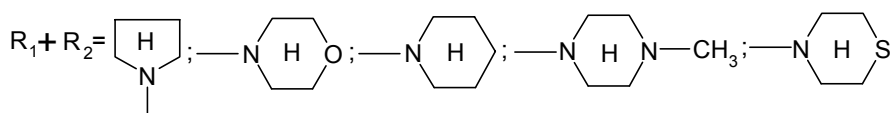
Как известно [3], при взаимодействии нафтостирила I с хлорсульфоновой кислотой образуется только 6-нафтостирилсульфохлорид (II) с выходом 70-75%. Аналогично реагируют с хлорсульфоновой кислотой и многие N-замещенные бенз[с,d]индолин-2-она (III). Ранее было показано [4,5], что при взаимодействии N-этилнафтолактама с избытком хлорсульфоновой кислоты уже при 20 °C с выходом 78-80% образуется N-этил бенз[с,d]индолин-2-он-6-сульфонилхлорид (IV).



Прямое сульфохлорирование незамещенного I и его N-замещенных производных, например III, приводит к образованию только 6-сульфонилхлорида-I. В более жестких условиях 2-я группа SO_2Cl внедряется в свободное положение 8 нафталиновой части молекулы [4,5]. Такое поведение I, III и их N-замещенных производных сужает возможности использования продуктов сульфохлорирования, на основе которых могут быть синтезированы разнообразные производные сульфонамидов, например, соединения общей формулы:



где $\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{H}-\text{C}_3\text{H}_7, \text{i}-\text{C}_3\text{H}_7, \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5,$
 $\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9, \text{i}-\text{C}_4\text{H}_9,$
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$



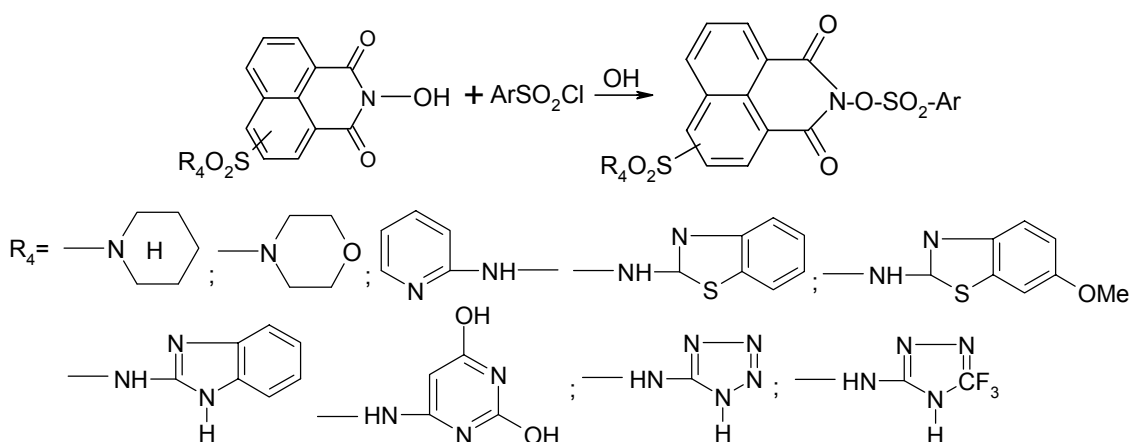
$\text{R}_1=\text{H}; \text{R}_2=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2; (\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3; \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{n}-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5, \text{n}-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4-$

Для синтеза нафтостирила I использовали N-оксинафталоимид, образующийся при взаимодействии нафталенового ангидрида с гидроксиламином. Эта реакция легко протекает со многими замещенными нафталеновыми кислот в водной среде, особенно с сульфонафталеновыми кислотами (VI-VIII). При этом с выходом 85-95% получены соответствующие сульфо-гидроксамовые кислоты.

В случае N, N-диалкилсульфамид-замещенных нафталеновых кислот их взаимодействие с гидроксиламином лучше проводить в органических растворителях (диоксан, Ру, ДМФА, уксусная кислота, бутиловый спирт и др.). Аналогично проходит реакция между сульфидами нафталеновых кислот и гидроксиламином.

Для получения сульфамид-производных нафталеновой кислоты использованы вторичные амины алифатического ряда, вторичные жирноароматические амины и амины, содержащие гетероциклические циклы с одним и более гетероатомами в ядре. Использование вторичных аминов дало возможность получить сульфамидные соединения, содержащие «ангидридный цикл», который необходим для реакции с гидроксиламином.

При взаимодействии N-оксинафталоимидов и его замещенных с арилсульфохлоридами получен (с высоким выходом) целый ряд новых N-арилсульфоксинафталоимидов.



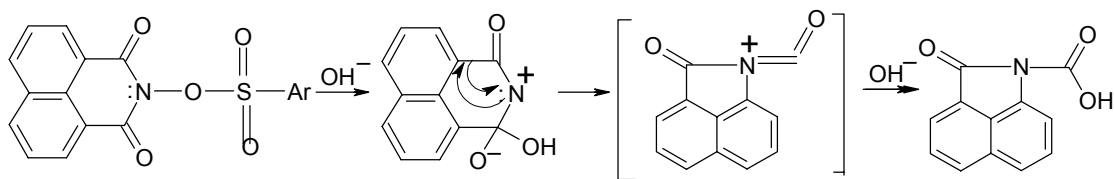
Ar – фенил, о- и п-толил, толил, м-нитрофенил, м-карбоксифенил и др.

N-Оксинафталоимид легко и с высоким выходом реагирует с ароматическими соединениями, содержащими подвижный атом галогена с образованием N-арилсульфоксинафталоимидов.

N-Арилсульфокси- и N-феноксинафталоимиды при нагревании в щелочной среде легко превращаются в бенз[с,д]индолин-2-он. Использование реакции расщепления N-арилсульфоксинафталоимидов и его замещенных дало возможность синтезировать разнообразные производные I, в том числе и нафтостирил, содержащий незамещенную сульфогруппу и сульфамидную группу. Предложенный способ получения I дал возможность синтезировать нафтостирилы, содержащие самые разнообразные заместители в любом из свободных мест в нафталиновой части молекулы. Способ получения I окислением нафталоимидов гипохлоритом натрия по Гофману применим только для синтеза его незамещенных производных, причем с невысоким выходом. Что же касается замещенных производных, то реакция Гофмана в этом случае практически не применима.

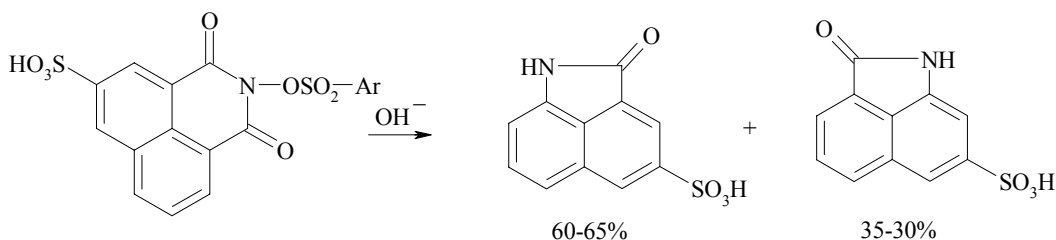
N-Аренсульфоксинафталоимиды легко реагируют со спиртовым раствором NaOH или KOH при 40-50°C, и в течение 20-30 мин. происходит их количественное превращение с образованием I или его замещенных.

Предполагалось [6], что расщепление N-арилсульфокси- или N-феноксинафталоимидов протекает с раскрытием имидного цикла через стадию образования нитрена, изомеризующегося в изоцианат, как это имеет место в реакциях Курциуса, Люссена и Гофмана. В работе [7] показано, что такое расщепление протекает без раскрытия имидного цикла за счет переноса реакционного центра.



О справедливости такого механизма расщепления свидетельствует тот факт, что если реакцию проводить в безводной среде, то выделяются эфиры карбаминовой кислоты. Если же для расщепления в качестве основания использовать вторичные амины, то выделяются соответствующие амиды. Если в качестве оснований использовать третичные амины, а реакцию расщепления проводить в спиртовом растворе, то выделяются N-алкоксикарбонилнафтолактамы.

С помощью данных ЯМР показано, что фрагмент применяемого спирта является составной частью соединения, полученного в результате реакции расщепления. Строение N-алкоксикарбонилбенз[с,д]индолин-2-она подтверждено встречным синтезом. При нагревании нафтостирила с метилхлорформалином получен продукт, который по ИК- и ЯМР-характеристикам идентичен продукту, полученному расщеплением N-бензолсульфоксинафтолаида в метаноле, и представляет собой 1-алкоксикарбонилбенз[с,д]индолин-2-он. Если сульфо- или сульфоамидная группа находится в положении 2 или 4 нафталиновой части молекулы, то в результате расщепления получены 3- или 5-сульфонафтостирилы. Если сульфогруппа в N-арилсульфоксинафтолаида находится в положении 3, то в этом случае образуется смесь сульфонафтолактамов, содержащих сульфогруппу (или ее замещенные производные) в положении 4 или 7.



При нитровании, хлорировании и бромировании выделенной смеси сульфонафтостирилов установлено, что в реакцию замещения вступает только 4-сульфонафтостирил, образуя 6-замещенные производные 3-сульфонафтостирила, в то время как 7-сульфонафтостирил и его сульфоамидзамещенные в этих реакциях остаются без изменений.

Эти превращения в ряду нафталенового ангидрида дают возможность легко синтезировать замещенные бенз[с,д]индолин-2-оны, содержащие любые необходимые заместители в нафталиновой части молекулы.

1. Р. Эльдерфильд. *Гетероциклические соединения*. М.: ИЛ., 1960, **6**, с. 313.
2. Krems, Spoerri, *Chem. Revs.*, **40**, 279 (1947).
3. М.А. Мостославский, Е.Б. Георгиева. А.с. СССР 282378 (1970). *РЖХим.*, 1971, 17Н250.
4. Пат. ФРГ 179224 (1968).
5. Пат. Великобрит. 1274092 (1972).
6. Вал.Л. Плакидин, Н.М. Задорожний, З.И. Красота, *ЖОрХ*, **6**, 1480 (1970).
7. Вал.Л. Плакидин, Н.М. Задорожний, Л.П. Григорьева, А.Д. Исак, *ЖОрХ*, **9**, 171 (1973).

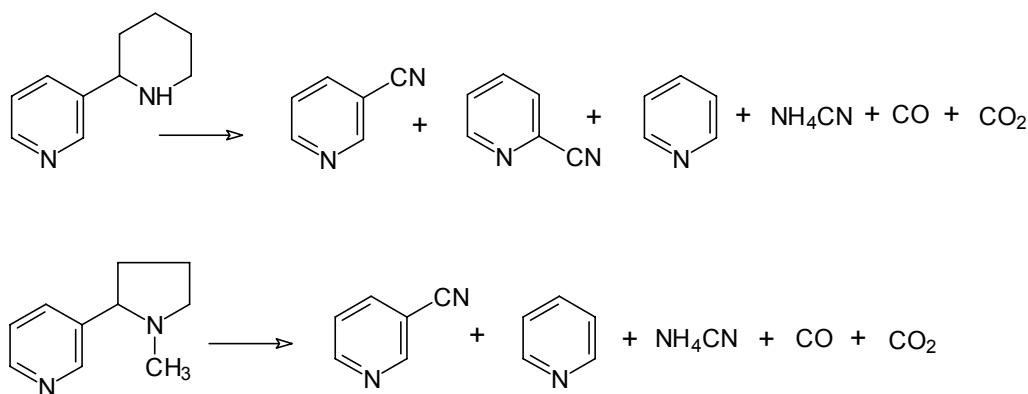
Каталитический синтез нитрила никотиновой кислоты из алкалоидов пиридинового ряда

Кагарлицкий А.Д., Исакова М.К., Турмухамбетов А.Ж.

Институт фитохимии Министерства образования и науки
Республики Казахстан
470032, Караганда, ул. Газалиева, 4

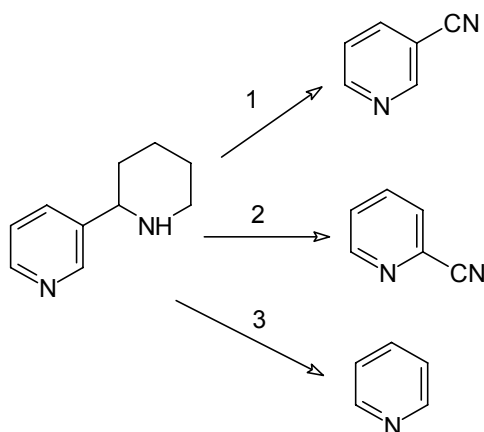
Изучена возможность сопряженного окисления природных алкалоидов анабазина и никотина в реакции окислительного аммонолиза с получением нитрила никотиновой кислоты, который служит промежуточным продуктом в производстве таких лекарственных препаратов, как витамин РР, кордиамин, никодин и др.

Окислительный аммонолиз анабазина и никотина исследован на трех окисдных катализаторах: КВП (V_2O_5), KBTC-1005 ($V_2O_5:TiO_2=1:0,5$), и KBTC-116 ($V_2O_5:TiO_2=1:16$) при молекулярном соотношении реагирующих компонентов алкалоид: $O_2 : NH_3 : H_2O = 1 : (100-270) : (8-24) : (60-165)$. Температурный интервал реакции $360-440^\circ C$. Результаты экспериментов показали, что для обоих исходных соединений наблюдаются общие закономерности в характере влияния отдельных параметров процесса на его направление и выход продуктов реакции. С увеличением концентрации кислорода, времени пребывания реакционных газов в контактной зоне, добавок паров воды и температуры процесса возрастает степень их конверсии. Качественный состав продуктов изучаемого процесса на всех катализаторах одинаков. Главным из них при окислительном аммонолизе анабазина, и никотина является нитрил никотиновой кислоты. В относительно небольших количествах в катализаторах содержатся не вступивший в реакцию алкалоид, пиридин и цианистый аммоний, а в отходящих газах присутствуют оксиды углерода. Помимо названных веществ, из анабазина был получен нитрил пиколиновой кислоты. Таким образом, суммарные процессы имеют следующий вид:

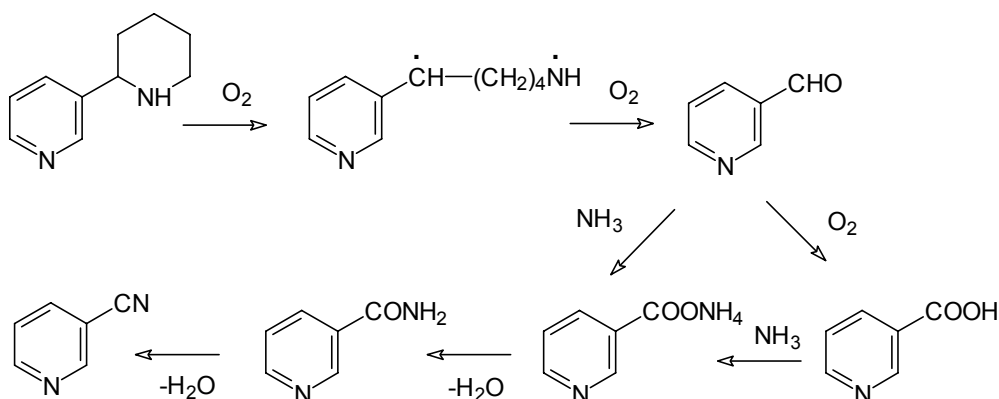


Это позволяет сделать определенные предположения и выводы о возможных направлениях трансформирования изучаемых алкалоидов в целевой и побочные продукты.

Качественный состав продуктов окислительного аммонолиза анабазина дает основание предполагать, что превращение этого алкалоида должно происходить по трем основным направлениям:



Первое из них связано с окислительной деструкцией пиперидинового цикла и последующими окислительными превращениями по α -углеродному атому образовавшегося из него остатка в 3-положении пиридинового кольца. При этом процесс протекает по классической схеме реакции окислительного аммонолиза, согласно которой идет формирование циангруппы:



Если процесс начинается с деструкции пиридинового цикла (второе направление), продуктом реакции становится пиколинонитрил, циангруппа которого образуется по аналогичной, описанной выше схеме из соответствующего остатка в 2-положении пиридинового кольца. Последнее в условиях изучаемого процесса легко дегидрируется до пиридинового. Выход пиколинонитрила невысок. Это обусловлено, с одной стороны, нестабильностью промежуточных продуктов при парофазном окислении: пиколинового альдегида и пиколиновой кислоты. (Известно, что последние при температурах 400 и 220°C соответственно подвергаются декарбонилированию и декарбоксилированию, давая пиридин в качестве главного продукта реакции.) С другой стороны, пиридиновое кольцо является электронодефицитной π -электронной системой, весьма устойчивой к окислению. В то же время насыщенные азотистые гетероциклические радикалы легко подвергаются окислительным превращениям, так как неподеленные электронные пары их атомов азота не участвуют в ароматической делокализации электронной плотности в отличие от таковых в пиридине.

Третье направление окислительного аммонолиза приводит к появлению в продуктах реакции пиридина. Оно характеризуется разрывом связи между двумя циклами в молекуле анабазина. При

этом образующиеся радикалы в среде с достаточной концентрацией доноров водорода превращаются в пиридин и пиперидин. Последний дегидрируется и также дает пиридин.

Возможно, часть молекул анабазина может претерпевать в данном процессе и дегидрирование, в результате чего пиперидиновое кольцо превращается в пиридиновое. Образующийся при этом 2,3-дипиридил будет, вероятнее всего, распадаться по связи между двумя равноценными и инертными в окислительной среде пиридиновыми циклами, генерируя пиридин и продукты глубокой деструкции.

Относительно невысокая селективность образования нитрила никотиновой кислоты при окислительном аммонолизе анабазина объясняется структурными особенностями его молекулы, которые и определяют многообразие направлений в изучаемом процессе.

Варьированием условий проведения реакции достигнуто образование никотинонитрила с выходами до 52%; кроме того, в реакционной смеси содержалось до 10-11% пиридина, 8-9% пиколинонитрила и 7-8% цианида аммония.

В случае никотина процесс окислительного аммонолиза протекает более селективно с образованием никотинонитрила (оптимальный выход 68-70%). Количество образующегося пиридина не превышает 1-3%, а цианида аммония – 13-15%.

Трансформация никотина происходит, главным образом, путем окислительной деструкции метилпирролидинового фрагмента его молекулы с последующим формированием из него циангруппы. Пиридин образуется при этом только за счет деструктивных превращений кислородсодержащих промежуточных продуктов трансформации никотина в нитрил никотиновой кислоты. Если бы имело место образование пиридина за счет разрыва связи между циклами в молекуле никотина, то содержание этого продукта в катализатах, получаемых при окислительном аммонолизе никотина, было бы заметно большим.

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что при окислительном аммонолизе изомерные алкалоиды заметно отличаются по селективности образования из них целевого продукта из-за значительной разницы в реакционной способности гетероциклических заместителей в 3-положении пиридинового кольца их молекул.

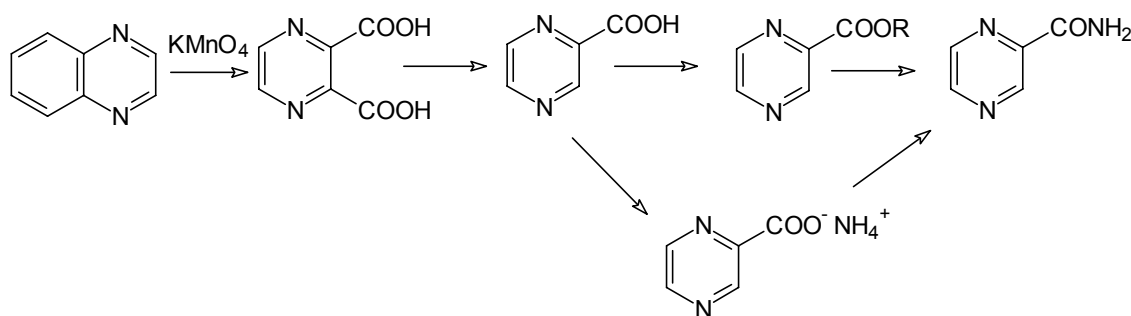
К вопросу о синтезе 2-метилпиразина

Кагарлицкий А.Д., Кричевский Л.А., Балпанов Д.С.

Институт фитохимии Министерства образования и науки
Республики Казахстан
470032, Караганда, ул. Газалиева, 4

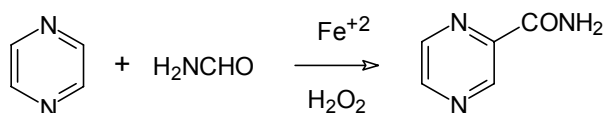
Доступность 2-метилпиразина делает возможным наиболее эффективное получение амида 2-пиразинкарбоновой кислоты, являющегося субстанцией противотуберкулезного препарата «Пиразинамид».

Синтез последнего, как известно [1,2], базировался до недавнего времени на многостадийном процессе, исходным продуктом для которого служил хиноксалин:



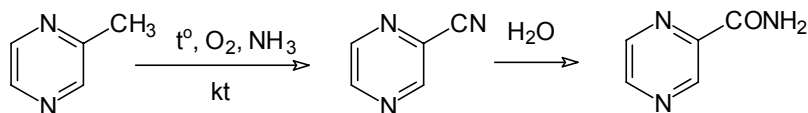
Выход целевого продукта при этом не превышал 73%.

2-Пиразинамид получался также путем гомолитического карбамоилирования пиразина. Это - относительно новый тип замещения в ароматических циклах, протекающий за счет образования ацилрадикалов формамида под действием перекиси водорода (катализатор - сульфат железа(2+)) [3]:



Однако выход 2-пиразинамида в этой реакции не достигает и 50%.

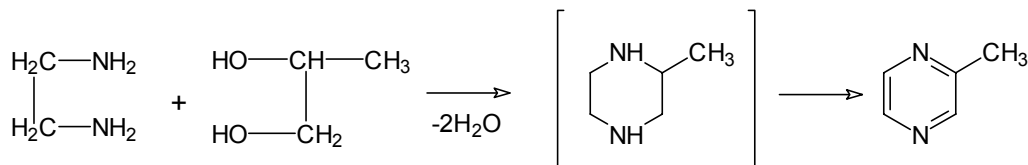
Наиболее перспективным, с нашей точки зрения, является синтез 2-пиразинамида, базирующийся на процессе окислительного аммонолиза 2-метилпиразина:



Установлено [4], что при 88%-ной конверсии 2-метилпиразина выход нитрила 2-пиразинкарбоновой кислоты достигает 80%, а гидролиз нитрила приводит к 2-пиразинамиду

с выходом 90%. Нами показана возможность трансформации 2-метилпиразина в 2-пиразинамид в 1 стадию с выходом до 94% в расчете на прореагировавший исходный продукт [5].

Обычно при разработке методов получения 2-метилпиразина за основу берут процесс каталитической дегидроциклизации этилендиамина с 1,2-пропиленгликолем:



Катализаторами при этом служат цинкоксидные контакты, промотированные сульфатом марганца и фосфорной кислотой [6]. Применяют их, как правило, в виде экструдатов. Наибольший выход 2-метилпиразина, полученный в их присутствии, достигал 64%.

Нам удалось заметно повысить конверсию исходных соединений в целевой продукт путем модификации цинкоксидного катализатора оксидами хрома и молибдена [7,8], являющимися эффективными контактами реакций дегидрогенизации. Так, на катализаторе $\text{ZnO}:\text{Cr}_2\text{O}_3 = 1:0,5$ (мол.) можно получить 70-72%-ный выход 2-метилпиразина. Еще более эффективными оказались цинк-молибденовые контакты. Использование катализатора, приготовленного из оксидов этих металлов (мольное соотношение $\text{ZnO}:\text{MoO}_3 = 1,0:0,28$), при температуре 370-390°C дает возможность получить 2-метилпиразин с выходом 77-81% [9].

Эксплуатация экструдатных форм катализаторов позволила выявить присущие им недостатки – быструю закоксовываемость, требующую частых регенераций, и низкую механическую прочность, вследствие которой наблюдался постоянный унос из контактной зоны дисперсных частиц, которые загрязняли получаемый продукт.

Для улучшения механической прочности катализаторов было предложено использовать их в виде гранул, которые упрочнялись при дополнительном прокаливании. При этом было установлено, что наибольшая стойкость присуща тройным системам Zn-Mo-Cr-O, а лучшие результаты по выходу целевого продукта дают гранулы класса 1,0-2,0 мм (табл. 1).

Таблица 1. Зависимость выхода 2-метилпиразина на гранулированном цинк-молибден-хромовом контакте от условий реакции (объемная скорость подачи исходных реагентов 73 ч.)

Состав контакта (мольн. отн.) Zn-Mo-Cr-O	Диаметр гранул, мм, (фракция)	Время работы, ч	T, °C	Выход (от теории) 2-метилпиразина, %
1,0:0,4:0,1	3,0-5,0	10	470	34
1,0:0,4:0,1	3,0-5,0	10	490	52
1,0:0,4:0,1	3,0-5,0	10	510	48
1,0:0,4:0,1	1,0-2,0	10	450	68
1,0:0,4:0,1	1,0-2,0	10	470	87
1,0:0,4:0,1	1,0-2,0	10	480	90
1,0:0,4:0,1	1,0-2,0	10	500	78
1,0:0,4:0,1	0,0-1,0	8	470	70
1,0:0,4:0,1	0,0-1,0	8	480	75
1,0:0,4:0,1	0,0-0,1	8	510	71
1,0:0,3	1,0-2,0	5	480	80
1,0:0,3:0,1	1,0-2,0	5	480	77
1,0:0,4:0,2	1,0-2,0	8	480	76
1,0:0,4:0,2	3,5-5,0	10	480	64
1,0:0,4:0,2	0,0-1,0	6	480	74

Выход 2-метилпиразина в значительной степени определяется также соотношением оксидов, входящих в состав катализатора, и температурой процесса дегидроциклизации. В оптимальных условиях (гранулы класса 1,0-2,0 мм, температура реакции 470-480°C, состав катализатора в мольном отношении $ZnO:MoO_3:Cr_2O_3 = 1,0:0,4:0,1$) он достигал 87-90% от теории.

Этот контакт способен работать без регенерации от 15 до 20 часов, а при многократной регенерации (10-12) не теряет своей активности и селективности.

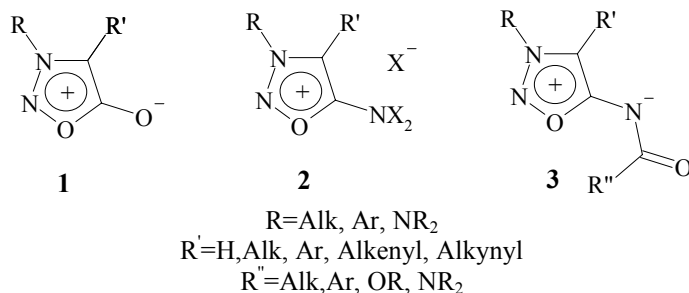
1. Патент 54330, Польша (1970).
2. Патент 96910, Польша (1978).
3. T. Vonton, K. Palat, A. Lys'ka, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, V. 54, № 5, 13 (1989).
4. Заявка, ФРГ (1985).
5. А.Д. Кагарлицкий, Л.А. Кричевский, А.В. Морозов // А.с. 1825709 СССР, Опубл. Б.И. № 25 (1993).
6. Патент 4097478, США (1978).
7. Г.Т. Федоляк, Л.А. Кричевский, А.Д. Кагарлицкий, А.В. Морозов, *Изв. АН Каз. ССР, Сер.хим.* № 5, 50-52 (1989).
8. А.В. Морозов, Л.А. Кричевский, А.Д. Кагарлицкий, Г.Т. Федоляк // *Ibid.*, № 6, 85-88 (1990).
9. Л.А. Кричевский, А.Д. Кагарлицкий, Г.Т. Федоляк // *Прикладные аспекты совершенствования химических технологий и материалов*. Бийск, Изд-во АлтГТУ, С. 27-31 (1998).

Калинин В.Н.

Институт элементоорганических соединений РАН

117813, Москва, ул. Вавилова, 28

Среди мезоионных гетероциклических соединений наиболее известны сидноны ((3-арил(алкил)-1,2,3-оксадиазолийолаты-5) (1) и их экзациклические азотные аналоги - сиднонимины (2,3).

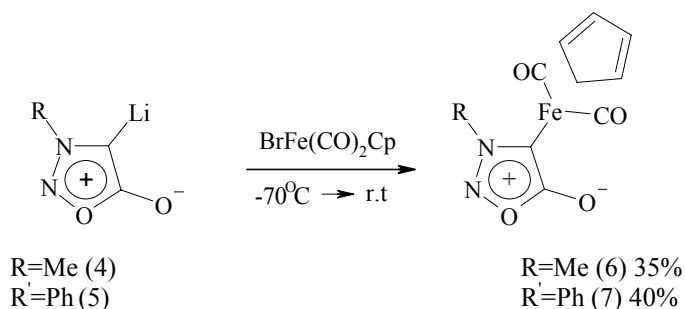


Мезоионные соединения представляют собой пятичленные гетероциклы, строение которых не может быть удовлетворительно изображено ковалентной или полярной структурой и которые имеют секстет электронов, связанный с пятью атомами, составляющими цикл, что обуславливает их ароматические свойства.

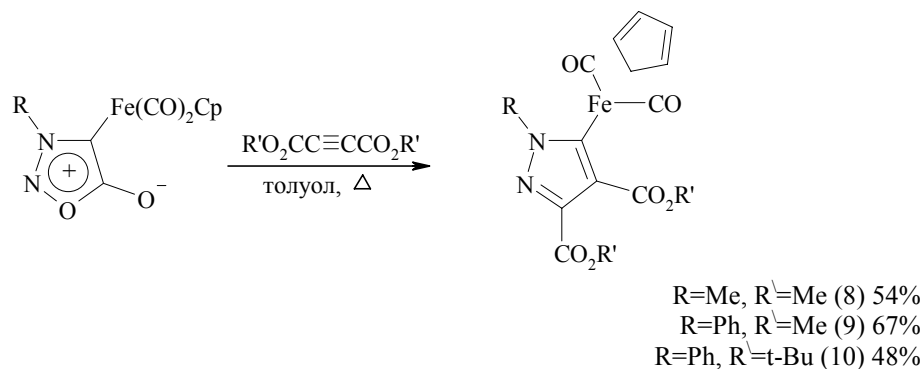
Сидноны и сиднонимины вызывают не только теоретический интерес, среди них найдены биологически активные соединения широкого фармакологического диапазона действия. Характерная реакция сиднонов – 1,3-диполярное циклоприсоединение к олефиновым и ацетиленовым диполярофилам, которое приводит к пиразолинам и пиразолам. Для сиднонов известны элементоорганические производные, содержащие σ -связь C(4)-элемент: C-Li, C-MgBr, C-Si, C-S, C-P, C-As, C-HgX [2,3].

Мезоионные соединения с σ -связью C-переходный металл вообще были неизвестны.

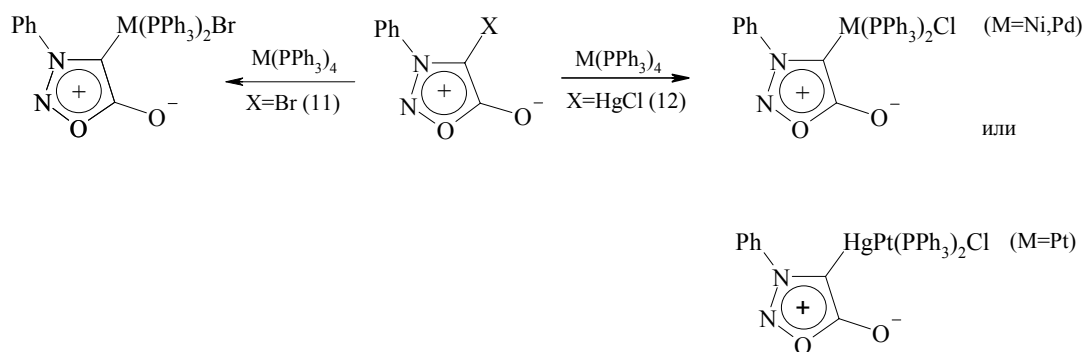
Нами получены первые представители сиднонов, содержащие σ -связь C-Fe [4]. Найдено, что литийсидноны (4,5) легко взаимодействуют с бром(циклопентадиенил)(дикарбонил)железом и образуют η^1 -(сиднон-4-ил)- η^5 -циклопентадиенилдикарбонилжелезо (6,7). Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества светло-желтого цвета, устойчивые на воздухе и медленно разлагающиеся в растворе.



Сиднонильные соединения железа вступают в реакцию циклоприсоединения с активными диполярофилами, например, эфирами ацетилендикарбоновой кислоты, образуя σ -пиразольные производные железа (8-10).

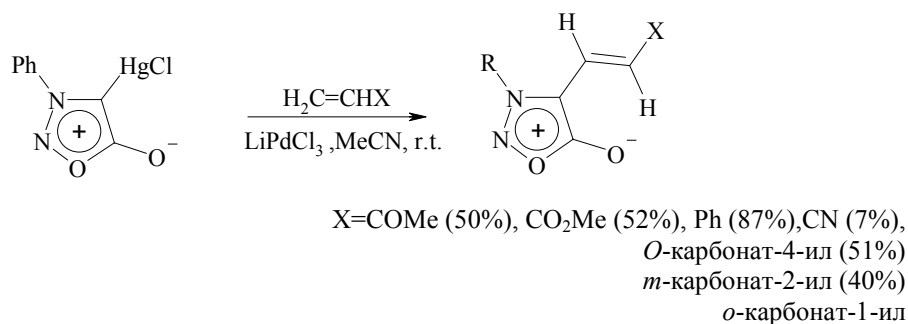


Одним из методов получения гетероциклов с σ -связью С-переходный металл является реакция окислительного присоединения гетероарилгалогенидов и гетероарилмеркургалогенидов к электронообогащенным комплексам, например, d^{10} -комплексам триады никеля (Ni, Pd, Pt). Оказалось, что 4-бром-3-фенилсиднон (11) и 4-хлормеркурио-3-фенилсиднон (12) легко вступают в реакции окислительного присоединения с нульвалентными фосфиновыми комплексами Ni, Pd и Pt, образуя соответствующие σ -сиднонильные d^8 -комплексы [6-8].



Подробное рассмотрение реакций окислительного присоединения производных сиднонов к комплексам переходных металлов дано в [8].

Нами найдено, что хлормеркуриосиднон 12 реагирует с электронодефицитными терминальными олефинами в присутствии трихлорпалладата лития с образованием продуктов винильного замещения (*E*)-(4-сиднонил)-2-замещенных этиленов [9].



В качестве олефиновой компоненты использованы метилвинилкетон, метилакрилат, стирол, акрилонитрил, винилкарборан. Все синтезированные олефины 25-31 имеют *транс*-строение, что следует из ПМР-спектров.

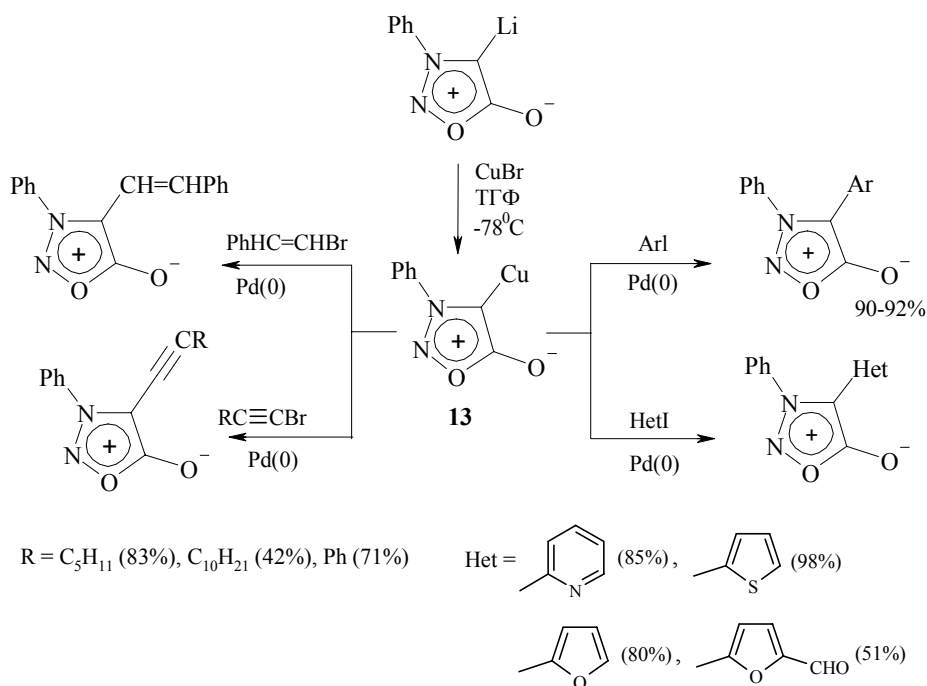
Разработка общего метода получения 4-алкенилсиднонов в значительной степени повышает синтетический потенциал сиднонов, однако стехиометрический вариант использования дорогих Pd-солей ограничивает его возможности. С-Функционализация сиднонов через 4-лителиосидноны 4, 5 малоэффективна из-за низкой стабильности литийпроизводных в растворе. Они реагируют только с высокореакционноспособными электрофилами при низкой температуре.

Мы впервые получили 4-куприосиднон (13) через трансметаллирование 5 с CuBr [10]. Полученный куприосиднон показывает необычные свойства, он устойчив при 120°C в растворе, легко реагирует с арил-, гетероарил-, винил-, этинилгалогенидами в присутствии каталитических количеств Pd(PPh₃)₄ при комнатной температуре с образованием 4-замещенных сиднонов с хорошими выходами [11, 12].

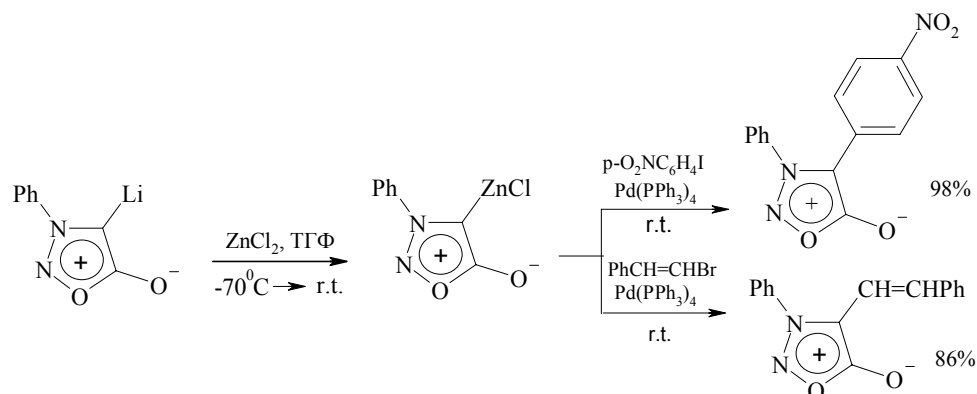
В отсутствие Pd-катализатора 13 реагирует только с *n*-нитроидбензолом при нагревании в гексаметаполе при 120°C в течение 20 ч, но выход продукта не превышает 20%. Однако с CrFe(CO)₂Br куприосиднон реагирует без катализатора при комнатной температуре довольно быстро и с выходом 75%.

Схема 1

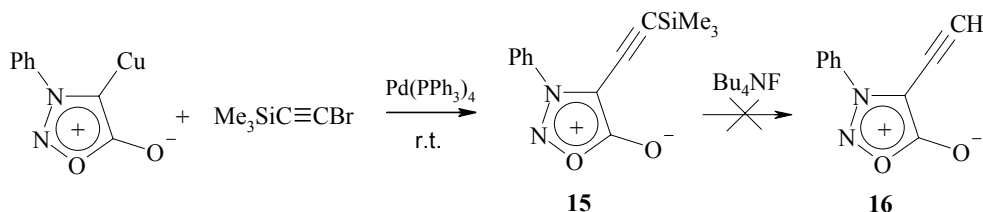
Pd-Катализируемые реакции кросс-сочетания 4-куприосиднона



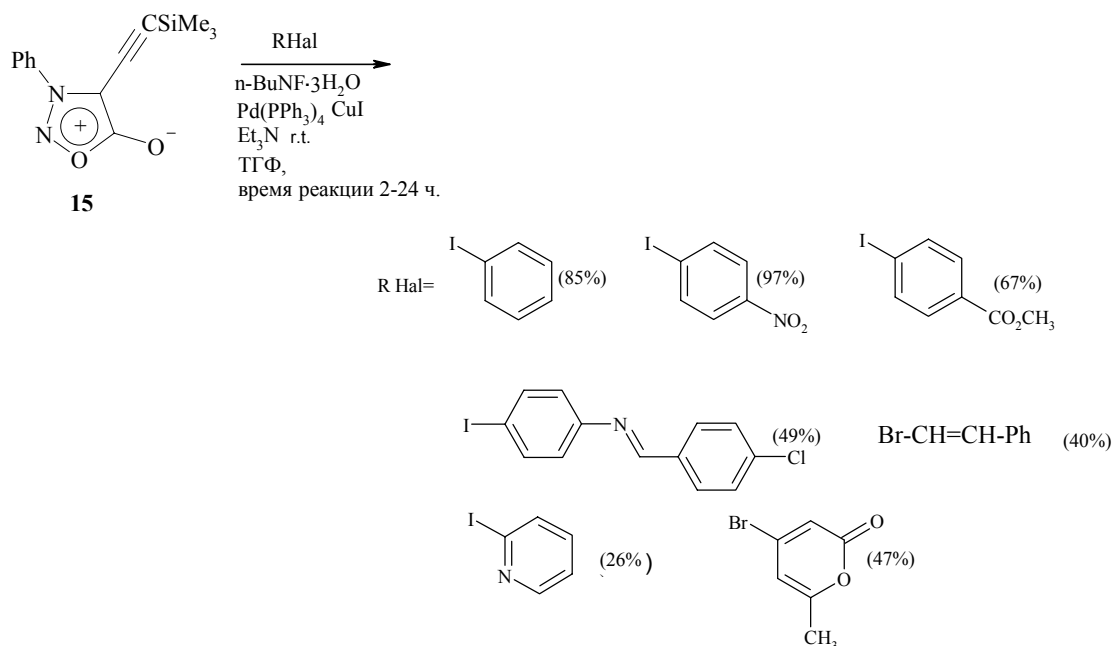
По реакции трансметаллирования 4-лителиосиднона с ZnCl₂ получен 4-хлорцинкосиднон (14), который заметно более устойчив, чем 4-лителиосиднон [11, 12]. Попытки эффективно использовать 14 в Pd-катализируемом кросс-сочетании оказались неудачными, хорошие результаты получены только в реакциях 14 с *n*-нитроидбензолом и β-бромстиролом.



Для получения 4-этинилсиднона был использован 1-бром-2-триметилсилилацетилен в качестве компонента для кросс-сочетания. Найдено [13], что взаимодействие 13 с 1-бром-2-триметилсилилацетиленом в условиях Pd-катализа приводит к образованию искомого 4-триметилсилилэтинил-3-фенилсиднона (15). Обработка последнего Bu_4NF в ТГФ при 0°C способствует быстрому расщеплению связи C-Si и образованию 4-этинил-3-фенилсиднона (16), но выделить его в индивидуальном виде не удалось.



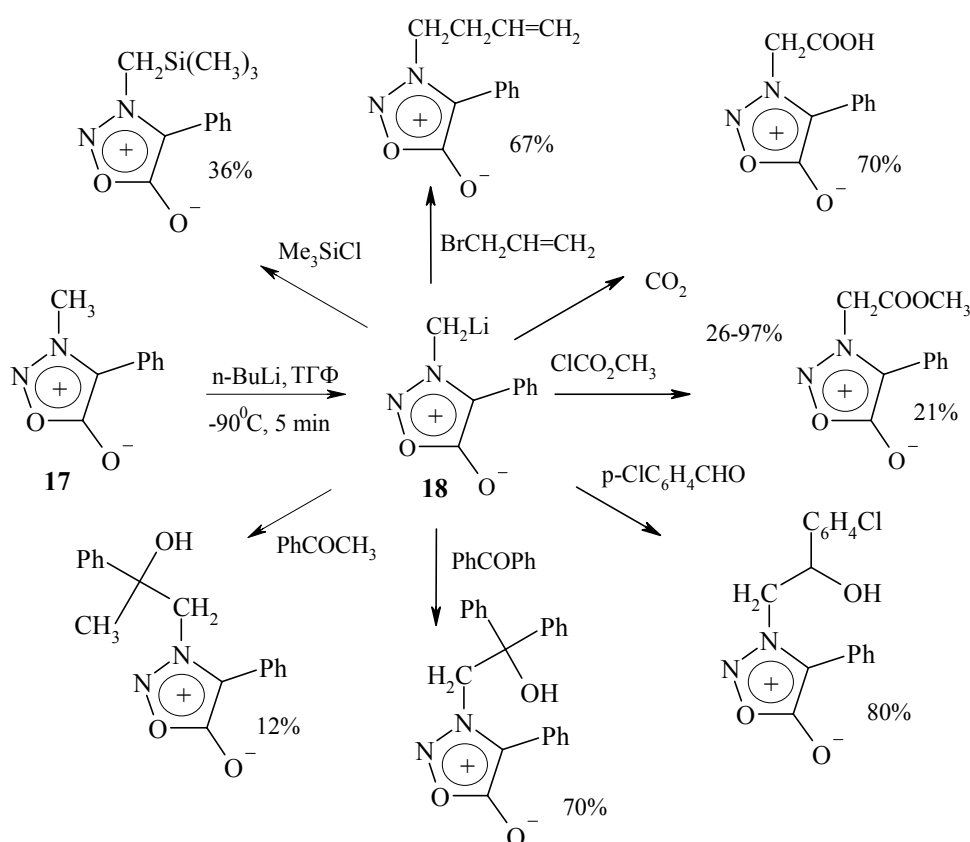
Однако 16, полученный *in situ*, вступает в реакцию Соногашира при катализе $\text{Pd}(0)/\text{Cu}(\text{I})$ в присутствии оснований с винил-, арил- и гетероарилгалогенидами, давая с хорошим выходом 1-замещенные 2-сиднонилацетилены. Реакция 16 с арилиодидами протекает довольно быстро, тогда как арилбромиды реагируют плохо. Винилбромид, 2-иодпиридин и бромпиранон образуют продукты кросс-сочетания с умеренными выходами.



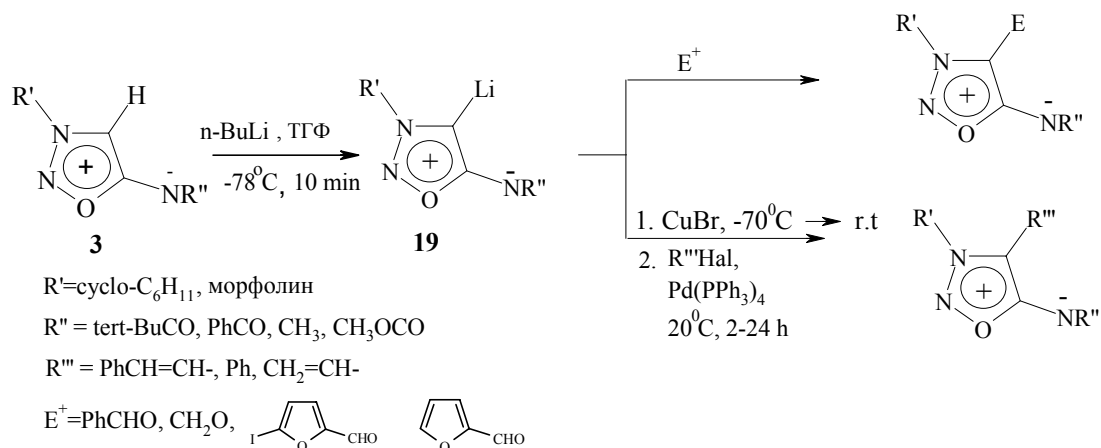
Необходимым условием существования сиднонов является наличие заместителя в положении 3 гетероцикла - N(3). Мы предположили, что сильный электроноакцепторный эффект сиднон-3-ильной группы приводит к активации СН-связей в этих производных. Найдено [14, 15], что легкодоступный 3-метил-4-фенилсиднон (17) может легко металлизироваться по СН-связям алкильной группы при действии бутиллития в ТГФ при -78°C с образованием 3-литоиметил-4-фенилсиднона (18). Последний является нестабильной единицей при комнатной температуре и существует ограниченное время при температурах ниже -90°C , а при повышении температуры легко разлагается. Тем не менее 3-литоиметилсиднон реагирует с различными электрофилами (AlI_3Br , ClCO_2Me , Me_3SiCl , CO_2). Важно, что 18 присоединяется по карбонильной группе бензальдегида, ацетофенона и бензофенона с образованием соответствующих карбинолов.

Схема 2

Синтезы на основе 3-литоиметилсиднона



Перспективным классом мезоионных соединений являются сиднонимины, на основе которых создан ряд лекарственных препаратов [16, 17]. Все попытки получить литийпроизводные сиднониминнов замещением брома или водорода в положении 4 на литий были безрезультатными. Мы разработали метод прямого введения функциональных групп в сиднонимины через их металлоорганические соединения. Найдено [18, 19], что добавление бутиллития к раствору сиднонимина (3) в ТГФ при -80°C приводит к депротонированию в положении 4 и образованию соответствующих литийсиднониминнов (19). Реакции последних с неспособными к енолизации карбонильными соединениями или алкилхлорформиатами дают карбинолы или эфиры кислот.



К сожалению, литийсиднониминам присущи низкая нуклеофильность и термическая нестабильность. При -78°C эти производные не реагируют с такими активными электрофилами, как Me_3SiCl , MeI , AlIBr , а при повышении температуры разлагаются.

При добавлении CuBr к раствору 40 при -78°C окраска реакционной смеси углубляется и CuBr растворяется. Образовавшийся куприосиднонимин является довольно устойчивым соединением и не разлагается даже при кипячении в ТГФ. Важным свойством является способность куприосиднонимина вступать в Pd-катализируемые реакции кросс-сочетания с участием арил- и винилгалогенидов и хлорангидридов кислот и образовывать соответствующие арил-, винил- и ацилсиднонимины.

Таким образом, в представленной работе на примере сиднонов синтезированы первые представители мезоионных соединений с σ -связью C(4)-переходный металл (Fe, Ni, Pd, Pt, Cu) и разработаны препаративные методы введения гидроксильных, ацильных, карбоксиалкильных, арильных, винильных, гетероарильных и этинильных групп в положение 4 сиднонов и сиднониминов через 4-литийсиднонимины и с помощью Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания 4-куприосиднона и 4-куприосиднонимина.

1. M. Ohta, H. Kato, In: *Nonbenzenoid Aromatics*; J.P. Snyder, Ed., Academic Press, New York, 1969, p. 117.
2. C.G. Newton, C.A. Ramsden, *Tetrahedron*, **38**, 2965 (1982).
3. W.D. Ollis, C.A. Ramsden, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **19**, 1 (1976).
4. В.Н. Калинин, Фан Мин Ше, *Изв. АН СССР, серия хим.*, **1988**, 884.
5. J.K. Stille, In: *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*; F.R. Hartley, S. Patai, Eds.; J. Wiley, 1985, p. 625.
6. V.N. Kalinin, Fan Min She, P.V. Petrovskii, *J. Organometal. Chem.*, **379**, 195 (1989).
7. L.N. Morozova, L.S. Isaeva, P.V. Petrovskii, D.N. Kravtsov, Fan Min She, V.N. Kalinin, *J. Organometal. Chem.*, **381**, 281 (1990).
8. В.Н. Калинин, Фан Мин Ше, В.Н. Хандожко, П.В. Петровский, *Изв. АН*, (2001; в печати).
9. В.Н. Калинин, Фан Мин Ше, *Металлоорганическая химия*, **2**, 473 (1989).
10. V.N. Kalinin, Fan Min She, *J. Organometal. Chem.*, **352**, C34 (1988).
11. V.N. Kalinin, D.N. Paschenko, Fan Min She, *Mendeleev Commun.*, **1992**, 60.
12. В.Н. Калинин, Д.Н. Пашенко, Фан Мин Ше, *Металлоорганическая химия*, **5**, 1203 (1992).
13. I.A. Cherepanov, D.D. Bronova, E.Yu. Balantseva, V.N. Kalinin, *Mendeleev Commun.*, **1997**, 93.
14. I.A. Cherepanov, S.N. Lebedev, V.N. Kalinin, *Synlett*, **1998**, 667.
15. И.А. Черепанов, С.Н. Лебедев, В.Н. Калинин, *Изв. АН*, **1998**, 1773.
16. L.B. Kies, E.B. Roche, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 149 (1967).
17. В.Г. Яшунский, Л.Е. Холодов, *Усп. химии*, **49**, 54 (1980) [*Russ. Chem. Rev.*, **49**, 28 (1980)].
18. I.A. Cherepanov, V.N. Kalinin, *Mendeleev Commun.*, **2000**, 181.
19. И.А. Черепанов, Н.В. Егорова, К.Б. Мартинович, В.Н. Калинин, *Докл. АН*, **374**, 64 (2000).

Влияние гетероциклического атома азота (N1) и экзоциклической аминогруппы (NH₂-C6) дезааналогов 2-5A на активацию РНКазы L

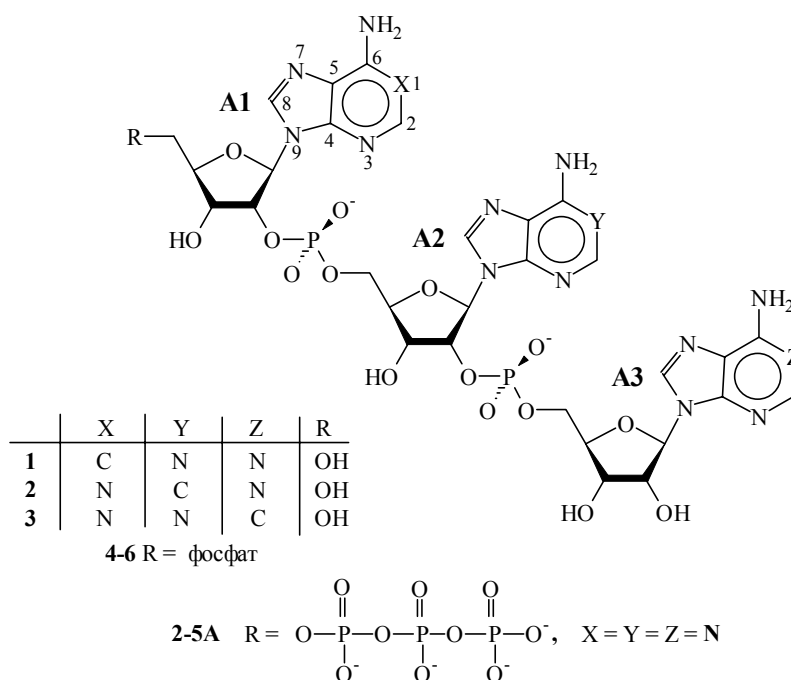
Калиниченко Е.Н.¹, Подкопаева Т.Л.¹, Михайлопуло И.А.¹,
Плейер М.Р.², Торренс П.Ф.²

¹Институт биоорганической химии, Национальная Академия наук Беларуси
220141, Минск, ул. акад. Купревича, 5/2

²Национальный институт здоровья, Бесезда, США, MD 20892-0805

Важная роль 5'-трифосфорилированных (2'-5')олигоаденилатов (главным образом ppp5'A2'p5'A2'p5'A, pppA₃, 2-5A) в противовирусном действии интерферона является в настоящее время общепризнанной. Эти олигомеры связываются и затем активируют 2-5A-зависимую эндорибонуклеазу (РНКазы L), в результате чего происходит гидролиз вирусной мРНК и, как следствие, ингибируется синтез вирусных белков [1,2]. Кроме того, (2'-5')олигоаденилаты участвуют в таких биологических процессах, как сохранение беременности на ранних стадиях, эндохондральное окостенение, миогенез, дифференциация нейронов, ответ на тепловой шок, апоптоз и др. [3-4].

Схема 1



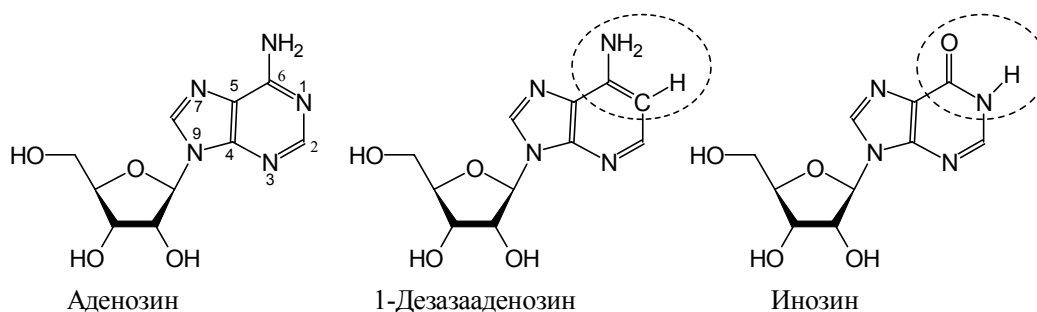
Многообразие биологических эффектов, а также перспективы использования аналогов 2-5A в качестве терапевтических агентов обусловили значительный интерес исследователей к этому классу соединений и изучению роли структурных элементов 2-5A в различных биохимических процессах. Адениновые основания 2-5A были модифицированы по ряду позиций [5-8] или даже заменены другими основаниями [9-12]. Аналоги, у которых все адениновые основания замещены на цитозин, гипоксантин, урацил или этеноаденозин, показали важность аденозиновой

компоненты для проявления биологической активности 2-5А. Все вышеназванные модификации приводили к потере способности активировать РНКазу L [9,13]. Замена АЗ фрагмента на природный нуклеотид (с образованием rppA₂N) также приводила к потере активирующей способности, хотя антагонизм действию 2-5А еще был возможен [14]. Замещение атома Н-8 аденозина на атом брома [15], метильную [16] или ОН-группу [17] главным образом влияло на ориентацию гетероциклического основания вокруг гликозидной связи, что, однако, приводило к весьма существенному изменению активности как в отношении связывания, так и активации.

В случае инозиновых аналогов тример rpp(I)A₂, содержащий гипоксантин в 5'-терминальном звене, показывал 200-кратное сокращение активирующей и связывающей способности, в то время как замена аденинового основания А2 фрагмента с образованием rppA(I)A приводила к 20-кратному уменьшению активирующей способности, но только к 3-кратному уменьшению способности связываться с РНКазой L [10]. Аналогичная модификация в АЗ фрагменте, rppA₂(I), приводила к 1000-кратной потере активирующей способности, измеренной ингибированием трансляции, но не уменьшала его способность связываться. Следует отметить, что замещение 5'-нуклеотидного фрагмента на уридин, приводящее к образованию rpp(U)A₂, вызвало 100-кратное уменьшение и связывания, и активации, тогда как подобная модификация в 2'-терминальном остатке, rppA₂(U), вызвала уменьшение активирующей способности на 4 порядка при незначительном уменьшении связывания с РНКазой L [11].

Эти данные указывали, что NH₂-С6–N1 фрагмент 5'-терминального аденозина необходим для связывания с РНКазой L, в то время как NH₂-С6–N1 фрагмент 2'-терминального аденозина требовался для эффективной активации, но не для связывания 2-5А с РНКазой L [11]. Однако при изучении зависимости структура–биологическая активность следует учитывать, что замена аденозина на инозин вызывает 2 одновременных изменения в химической структуре: превращение адениновой первичной экзоциклической 6-аминогруппы в кето-функцию и трансформацию аденинового атома N-1 в NH часть гипоксантина (схема 2). Таким образом, ранее полученные данные не позволяли сделать однозначный вывод, чем обусловлена потеря связывающей и/или активирующей способности вышеуказанных, замещенных на инозин, аналогов: потерей экзоциклической аденозиновой NH₂-С6 группы или переходом третичного аденинового атома N-1 во вторичный в гипоксантине.

Схема 2



Аналоги, у которых один нуклеозидный фрагмент последовательно замещен на 1-дезаа-аденозин (с¹А), предоставляют возможность корректного решения вопроса о роли атома N-1 гетероциклического основания 2-5А в процессах связывания и активации РНКазы L.

Синтез 1-дезаааденозиновых тримеров **1-3** был выполнен на основе фосфотриэфирной методологии с использованием для защиты фосфатного остатка 2-(4-нитрофенил)этильной группы; для блокирования аминофункции гетероцикла – 2-(4-нитрофенил)этоксикарбонильной (NPEOC) защитной группы и для 2'- и/или 3'-ОН-групп углеводного фрагмента – бензоильной защитной группы [18]. Общая схема синтеза включала в среднем 20 стадий, при этом использование NPEOC защитной группы позволило получить дезаааденозиновые тримеры (с¹А)₂ (**1**), А(с¹А)А (**2**) и А₂(с¹А) (**3**) с суммарным выходом на стадиях конденсации и деблокирования 80-86%.

5'-Монофосфаты $p(c^1A)A_2$ (**4**), $pA(c^1A)A$ (**5**) и $pA_2(c^1A)$ (**6**) получали, как описано ранее [5-7], обработкой пирофосфорилхлоридом соответствующих блокированных тримеров со свободной 5'-ОН группой. Монофосфаты **4-6** были выделены с выходом 62-65% в виде натриевых солей. Строение всех синтезированных соединений подтверждено совокупностью спектральных методов анализа, а именно: ПМР, УФ- и КД-спектроскопии. Индивидуальность олигомеров **1-6** установлена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии; структура тримеров подтверждена превращением в исходные соединения под действием щелочной фосфатазы.

Способность дезаадеинозиновых монофосфатов **4-6** связываться и активировать рекомбинантную человеческую РНКазу L была изучена в сравнении с аналогами 2-5A, у которых аденозиновый фрагмент последовательно замещен на инозин [9, 11].

Таблица. Биологическая активность модифицированных по гетероциклическому основанию аналогов 2-5A

(2'-5')Олиго-аденилат	Связывание		Расщепление $[5'-^{32}P]-r(p5'C_{11}U_2C_7)$	
	$IC_{50}^{a)}$, М	$C_{отн.}^{b)}$	$IC_{50}^{c)}$, М	$IC_{отн.}^{b)}$
pA_4	$3,2 \cdot 10^{-9}$	—	$1,4 \cdot 10^{-10}$	—
$p(c^1A)A_2$	$2,6 \cdot 10^{-7}$	81	$4,9 \cdot 10^{-9}$	35
$pA(c^1A)A$	$2,9 \cdot 10^{-8}$	9	$3,1 \cdot 10^{-10}$	2
$pA_2(c^1A)$	$4,8 \cdot 10^{-8}$	15	$5,2 \cdot 10^{-10}$	4
$p(I)A_2$	—	—	$4,4 \cdot 10^{-9}$	31
$pA_2(I)$	—	—	$2,0 \cdot 10^{-8}$	142

^{a)} IC_{50} - молярные концентрации 2-5A или его аналога, необходимые для вытеснения радиоактивной пробы $[p(A2'p)_3A_3[^{32}P]pC_3'p]$ на 50%. ^{c)} IC_{50} - молярные концентрации 2-5A или его аналога, необходимые для расщепления $[^{32}P]-r(p5'C_{11}U_2C_7)$ РНКазой L на 50%. ^{b)} $C_{отн.}$ - индексы рассчитаны делением среднего значения IC_{50} аналога на среднее значение IC_{50} pA_4 ; чем выше значение $C_{отн.}$, тем менее эффективно аналог связывался либо активировал РНКазу L. Представленные значения получены из 4-х отдельных серий экспериментов.

В качестве источника РНКазы L использовались экстракты цитоплазмы СЕМ клеток человека. Было установлено [19], что для эффективного связывания и активации РНКазы L, выделенной из экстрактов СЕМ клеток человека, достаточно присутствие одного фосфатного остатка на 5'-конце молекулы 2-5A. Напомним, что для эффективного связывания и активации РНКазы L из лизатов ретикулоцитов кролика или мышинных L клеток необходимым условием является наличие 5'-трифосфатной группы [1,2]. Это позволило использовать в последующих экспериментах 5'-монофосфаты **4-6**, которые являются более доступными соединениями в отличие от соответствующих 5'-трифосфатов.

Анализ данных (см. таблицу) показывает, что связывание дезаадеинозиновых аналогов **4-6** с РНКазой L из экстрактов цитоплазмы СЕМ клеток человека в значительной степени определяется положением заместителя c^1A в цепи тримера. Когда 5'-терминальный аденозин был замещен на c^1A , способность аналога **4** связываться с РНКазой L уменьшалась в 81 раз. Замещение **A2** фрагмента тримера на c^1A приводило к 9-кратному уменьшению связывающей способности. Замещение 2'-терминального фрагмента на c^1A вызывало 15-кратное уменьшение способности связываться с РНКазой L. Таким образом, относительный порядок связывающей способности от наиболее сильной к слабой был следующим: $pA_4 > pA(c^1A)A > pA_2(c^1A) > p(c^1A)A_2$.

Способность дезаааналогов активировать РНКазу L выражалась через индекс IC_{50} и определялась как концентрация 2-5A или его аналога, необходимая для расщепления $[^{32}P]-r(p5'C_{11}U_2C_7)$ РНКазой L на 50%. Для корректного сравнения полученных результатов в аналогичных условиях была определена активирующая способность двух аналогов 2-5A, у которых **A1** или **A3** фрагмент замещен на инозин (см. таблицу). Ранее для оценки активирующей способности вышеуказанных инозиновых аналогов использовали другие методики, а именно: ингибирование биосинтеза белка и расщепление рибосомальной РНК [10]. Было найдено, что аналог $p(I)A_2$ имеет значение $IC_{50} = 4 \cdot 10^{-9}$ М, а для 2'-терминально замещенного тримера $pA_2(I)$ IC_{50} равно $2 \cdot 10^{-8}$ М (см. табл.). Таким образом, изученные (2'-5')олигонуклеотиды можно расположить в следующем порядке по их способности активировать РНКазу L: $pA_4 > pA(c^1A)A > pA_2(c^1A) > p(I)A_2 > p(c^1A)A_2 > pA_2(I)$.

Данные, полученные в результате проведенных исследований по изучению влияния гетероциклического атома N-1 и экзоциклической аминогруппы NH₂-C6 дезааналогов 2-5А на активацию РНКазы L, позволяют сделать следующие выводы.

Замещение **A1** фрагмента как на с¹A, р(с¹a)A₂ (**4**), так и на инозин, р(**I**)A₂, приводит к уменьшению способности активировать РНКазу L приблизительно в 33 раза; следовательно, потеря активности происходит из-за отсутствия третичного атома N-1, а не из-за отсутствия экзоциклической аминогруппы. Этот вывод согласуется с данными работы [20], в которой было показано, что аналог 2-5А, содержащий 1-(β-D-рибофуранозил)-1Н-1,2,4-триазоло-3-карбоксамид (рибавирин) в **A1** фрагменте, более эффективно активирует рекомбинантную РНКазу L из экстрактов СЕМ клеток человека в сравнении с природным тримером. Вероятно, карбоксамидная группа рибавирина лучше имитирует NH₂-C6-N1 фрагмент 5'-терминального аденозина, чем с¹A. Следует также отметить, что атом N-1 **A1** аденозинового фрагмента может быть ключевым в связывании (2'-5')олигомеров с РНКазой L.

Дезааденозиновый аналог рA₂(с¹A) (**6**), у которого **A3** аденозиновый фрагмент замещен на с¹A, приводит к 35-кратному увеличению активирующей способности в сравнении с рA₂(**I**) и только 4-кратному уменьшению в сравнении с природным тетрамером рA₄. Представляется весьма вероятным, что NH₂-C6 экзоциклическая аминогруппа аденинового **A3** фрагмента 2-5А ответственна за существование конформационного "переключателя", который приводит к активации РНКазы L. Можно также предположить, что NH₂-C6 аминогруппа **A3** фрагмента требуется для димеризации РНКазы L, являющейся ключевым фактором в каталитической активности РНКазы L.

1. H.C. Schroeder, M. Kelve, W.E.G. Mueller. *Progress in Molecular and Subcellular Biology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. Eds. Mueller W.E.G., Schroeder H.C., 1994, **14**, 176-197.
2. R.H. Silverman, D. Krause. *Limphokines and interferons: a practical approach*. Oxford, England, I.R.L. Press, Ed. M.J. Clemens, A.G. Morris, A.J.H. Gearing, 1987, pp. 149-193.
3. M.R. Player, P.F. Torrence. *Pharmacol. Ther.*, **78**, 2, 55-113 (1998).
4. I.A. Mikhailopulo, Z.Yu. Tkachuk, E.A. Baran, L.V. Tkachuk, A.V. Kozlov, I.I. Slukvin, E.I. Kvasnyuk, T.I. Kulak, G. Kh. Matsuka. *Nucleosides Nucleotides*, **14**, 3-5, 1105-1108 (1995).
5. E.N.Kalinichenko, T.L.Podkopaeva, M.Kelve Saarma M., Mikhailopulo I.A. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **167**, 1, 20-26 (1990).
6. E.N. Kalinichenko, T.L. Podkopaeva, N.E. Poopeiko, M. Kelve, M. Saarma, I.A. Mikhailopulo, J.E. van den Boogaart, C. Altona. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **114**, 43-50, (1995).
7. I.A.Mikhailopulo, E.N.Kalinichenko, T.L. Podkopaeva, M. Kelve, M. Saarma, M.Y. Lidaks, H. Rosemeyer, F. Seela. *Nucleosides Nucleotides*, **16**, 10-1, 1855-1873 (1997).
8. R. Charubala, W. Pfeleiderer. *Progress in Molecular and Subcellular Biology*, Berlin; Heidelberg: Springer Verlag, Eds. W.E.G. Mueller, H.C. Schroeder, 1994, **14**, pp. 114-138.
9. P.F. Torrence, J. Imai, K. Lesiak. J.-C. Jamouille, H. J. Sawai. *Med. Chem.*, **27**, 6, 726-733 (1984).
10. J. Imai, P.F. J. Torrence. *Biol. Chem.*, **260**, 3, 1390-1393 (1985).
11. Y. Kitade, D.K. Alster, A. Pabuccuoglu, P.F. Torrence. *Bioorg. Chem.*, **19**, 283-299 (1991).
12. K. Ruf, W. Pfeleiderer. *Carbohydr. Res.*, **216**, 2, 421-439 (1991).
13. K. Lesiak, P.F. Torrence. *FEBS Lett.*, **151**, 2, 291-296 (1983).
14. J.L. Drocourt, C.W. Dieffenbach, P.O.P. Ts'O. *Nucleic Acid Res.*, **10**, 6, 2163-2174 (1982).
15. Y.Th. Van den Hoogen, C.M.A. Hilgersom, D. Brozda, K. Lesiak, P.F. Torrence, C. Altona. *Eur. J. Biochem.*, **182**, 629-637 (1989).
16. Y. Kitade, Y. Nakata, K. Hirota, Y. Maki, A. Pabuccuoglu, P.F. Torrence. *Nucleic Acid Res.*, **19**, 4103-4108 (1991).
17. M. Kanou, H. Ohomori, H. Takaku, S. Yokoyama, G. Kawai, R.J. Suhadolnik, Jr.R. Sobol. *Nucleic Acid Res.*, **18**, 4439-4446 (1990).
18. I.A. Mikhailopulo, E.N. Kalinichenko, T.L. Podkopaeva, H. Rosemeyer, F. Seela. *Nucleosides Nucleotides*, **15**, 1-3, 445-464 (1996).
19. T. Kovacs, A. Pabuccuoglu, K. Lesiak, P.F. Torrence. *Bioorg. Chem.*, **21**, 192-208 (1993).
20. E.I. Kvasnyuk, T.I. Kulak, O.V. Tkachenko, S.L. Sentyureva, I.A. Mikhailopulo R.J. Suhadolnik, E.E. Henderson, S.E. Horvath, M.-X. Guan, W. Pfeleiderer. *Helv. Chim. Acta*, **80**, 1053-1060 (1997).

Синтез и свойства гетероциклических хиноидных производных пиридо[1,2-а]бензимидазола и родственных соединений

Каминский В.А., Слабко О.Ю.,
Вербицкий Г.А., Агеенко Н.В.

Дальневосточный государственный университет
690600, Владивосток, ул. Суханова, 8

Гетероциклические хиноидные соединения представляют как теоретический интерес, связанный с их высокой и своеобразной реакционной способностью, так и практическую ценность, прежде всего с точки зрения биологической активности. В частности, гетероциклические хиноидные структуры (в том числе хинонмоно- и дииминовые) входят в состав ряда антибиотиков и алкалоидов морских организмов. В то же время химия данных соединений изучена недостаточно: отсутствуют общие методы синтеза ряда важных типов гетероциклических хиноидных соединений, прежде всего хинонмоно-, дииминов и метиленхинониминных (последние вообще упоминаются в литературе крайне редко). Практически не были известны гетероциклические енаминохиноидные соединения, и соответственно реакционная способность всех указанных выше типов соединений изучена мало.

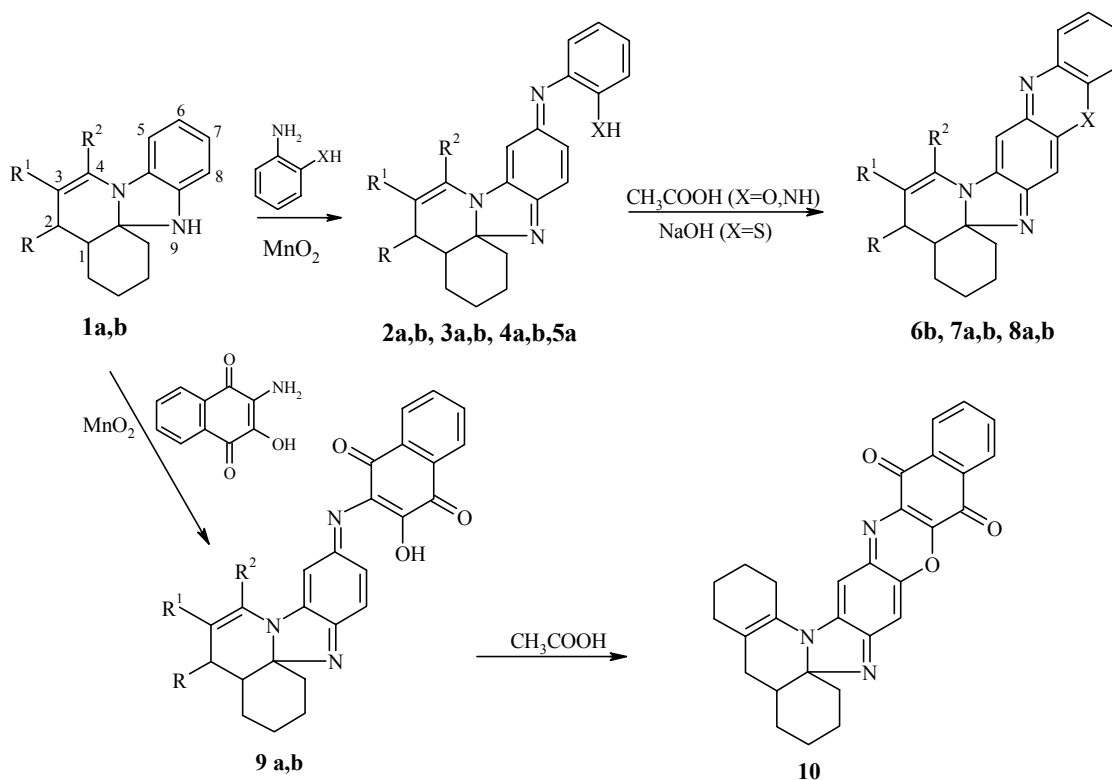
Ранее было показано, что продукты взаимодействия легкодоступных 1,5-дикетонов с ароматическими 1,2-диаминами являются исключительно удобными субстратами для реакций окисления и окислительного сочетания. Это позволило разработать достаточно общие методы синтеза многоядерных енаминохиноидных соединений (хинонмоно-, дииминов и метиленхинониминных) – производных пиридо[1,2-а]бензимидазола и родственных структур [1-4]. В настоящей работе рассматривается дальнейшее развитие исследований в области синтеза гетероциклических хиноидных соединений на основе 1,5-дикетонов. Изложены также результаты исследования взаимодействия ряда хиноидных соединений ряда пиридо[1,2-а]бензимидазола с некоторыми нуклеофильными реагентами, прежде всего с С-нуклеофилами.

Мы исследовали окислительное сочетание под действием MnO_2 соединений 1a,b (продуктов взаимодействия 1,5-дикетонов с *o*-фенилендиамином) с первичными аминами, содержащими дополнительный О-, S- или N-нуклеофильный центр, так как в этом случае появляется возможность внутримолекулярной циклизации с образованием 6,7-аннелированных структур.

В случае ароматических *орто*-бинуклеофилов (*o*-аминофенола, *o*-аминотиофенола и антраиловой кислоты) были получены соответствующие хинондиимины 2a,b, 3a,b, 4a.

При обработке соединений 2a,b и 4a,b уксусной кислотой, а соединений 3a,b раствором NaOH в этаноле происходит внутримолекулярная циклизация с образованием феноксазиновой (6b), фенотиазиновой (7a,b) и феназиновой (8a,b) структур; продукт циклизации соединения 2a очистить не удалось. Соединение 4a в указанных выше условиях не циклизуется.

Аналогично при сочетании соединений 1a,b с 2-амино-3-гидрокси-1,4-нафтохиноном были получены хинондиимины 9a,b. При обработке соединения 9a уксусной кислотой происходит циклизация с образованием полициклического соединения 10, содержащего 2 хиноидных фрагмента.



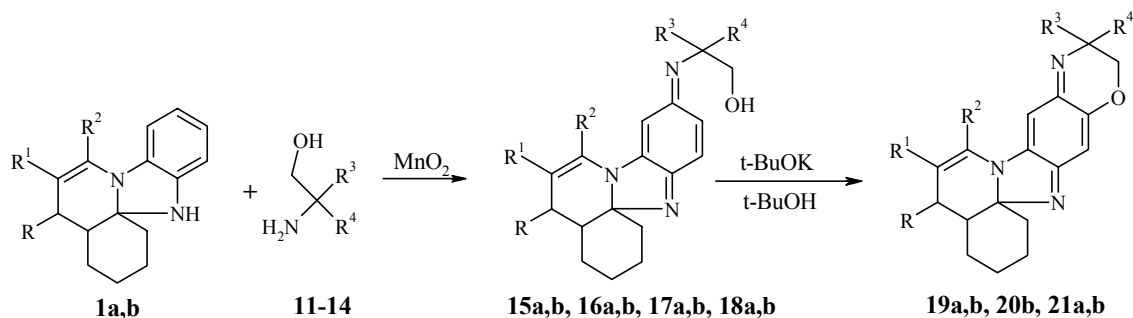
1-10 a R=H, R¹+R²=(CH₂)₄; b R=R²=Ph, R¹=H; 2,6 X=O; 3,7 X=S; 4,8 X=NH; 5 X=COO

Нами также была изучена реакция окислительного сочетания соединений 1a,b с алифатическими бинуклеофилами - производными 2-аминоэтанола, которая позволяет вводить в хиноидную структуру биологически активный аминоэтанольный фрагмент. Изучена возможность циклизации продуктов сочетания с образованием продуктов 6,7-аннелирования, включающих бензоксазиновые фрагменты. Реакции аннелирования хиноидных соединений с алифатическими 1,2-бинуклеофилами почти не изучены и ограничиваются примером нуклеофильного замещения этилендиаминот галогена в хиноидном ядре с последующей конденсацией по хиноидному карбонилу [5], а нуклеофильное присоединение 2-аминоэтанола к 9-аза-3H-флуоренону-3 в окислительных условиях приводит к 3,4-аннелированию оксазольного цикла [6].

Окислительное сочетание соединений 1a,b с 2-моно- и 2,2-диалкилзамещенными аминоэтанолами 11-14 в присутствии MnO₂ приводит к селективному образованию соответствующих моно- и ди-(гидроксиметил)хинондииминов 15a,b, 16a,b, 17a,b.

В то же время окислительное сочетание соединений 1a,b с 2,2-ди-(гидрокси-метил)аминоэтанолом приводит непосредственно к продуктам 6,7-аннелирования 19a,b; промежуточные хинондиимины 18a,b обнаружены не были.

Сочетание с незамещенным в положении 2 аминоэтанолом происходит крайне неселективно, и индивидуальные продукты реакции выделить не удалось.



15-21 a R=H, R¹+R²=(CH₂)₄; b R=R²=Ph, R¹=H; 11, 15, 20 R³=CH₂OH, R⁴=CH₃;
12, 16, 21 R³=R⁴=CH₃; 13, 17 R³=H, R⁴=C₂H₅; 14, 18, 19 R³=R⁴=CH₂OH

Циклизация соединений 15b, 16a,b в соответствующие соединения 20b, 21a,b осуществлена действием *трет*-бутилата калия в *трет*-бутаноле. Соединения 15a, 17a,b в этих условиях не циклизуются. Отмечено, что селективность реакции окислительного сочетания и легкость циклизации возрастают с увеличением числа и объема заместителей у атома C₍₂₎ в амино-этанольном фрагменте.

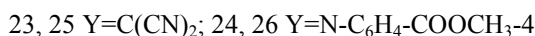
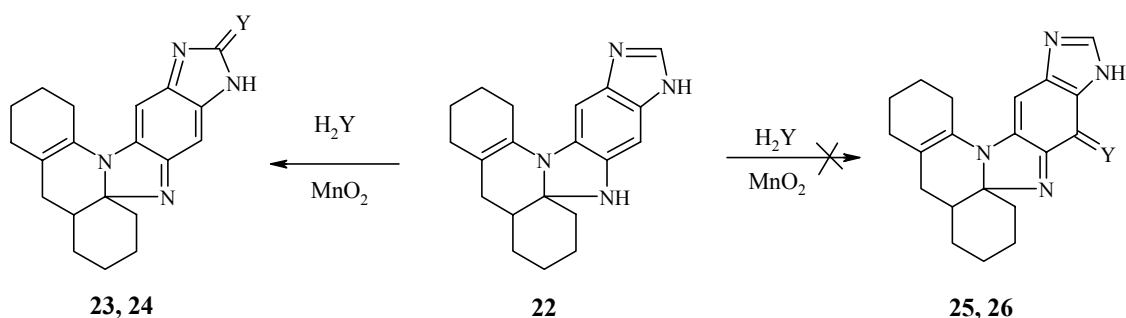
Строение указанных выше соединений подтверждено данными ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

В спектрах ПМР соединений 2a,b, 3a,b, 5a, 17a наблюдается удвоение сигналов протонов 5-H; аналогичное удвоение сигналов наблюдалось ранее в спектрах N-арилхинондииминов ряда пиридо[1,2-а]бензимидазола [1]. Мы предполагаем, что данные соединения представляют собой смеси Z- и E-форм; подобная картина наблюдалась ранее для N-арил(ароил)хинониминов [7, 8].

Для сравнения относительной устойчивости стереоизомерных хинондииминов были проведены квантово-химические расчеты полных энергий Z- и E-форм 6-фенилимино-пиридо[1,2-а]-6H-бензимидазола полуэмпирическим методом AM1 с полной оптимизацией геометрии. Анализ донорно-акцепторных взаимодействий в рамках теории возмущений 2-го порядка показал, что большая (на 3,7 кДж/моль) устойчивость Z-формы обусловлена большей величиной взаимодействия неподеленной электронной пары атома N_(4a) с π-разрыхляющей орбиталью связи C_(4b)-C₍₅₎. Согласно расчетам фенильный заместитель повернут на угол 56° относительно плоскости хиноидного ядра как в Z-, так и в E-форме. Это согласуется с данными, согласно которым в N-ароилбензохинонмоноиминах ароильный фрагмент перпендикулярен плоскости хиноидного ядра [9]. Показано [10], что 2,6-ди-*трет*-бутил-N-*п*-нитрофенилбензо-хинонмоноимины при комнатной температуре существуют в виде стереоизомерной смеси, а экспериментально определенный барьер инверсии у экзоциклического атома азота составляет 75,5 кДж/моль. Расчет барьера Z,E-инверсии в нашем случае дает величину 80 кДж/моль.

В спектрах соединений 15a,b, 16a,b, 17b, 18a,b удвоения сигналов не наблюдается, что, видимо, связано с низким значением барьера инверсии и незначительной разницей в энтальпиях образования стереоизомеров.

Нами также изучалось направление окислительного сочетания для соединения 22 – продукта взаимодействия алициклического 1,5-дикетона с 5,6-диаминобензимидазолом. В этом случае на примере реакций с малононитрилом и метиловым эфиром *пара*-аминобензойной кислоты в присутствии MnO₂ обнаружено новое направление окислительного сочетания – оно протекает не по бензольному, а по имидазольному фрагменту с образованием соединений 23 и 24 соответственно.



Сравнение среднеквадратичных отклонений экспериментальных и теоретических (программа Dalton [11], базис 6-31G*) химических сдвигов в спектрах ПМР альтернативных структур 23 и 25 однозначно указывает в пользу первой (0,4 м.д. для структуры 23 и 2,3 м.д. для структуры 25).

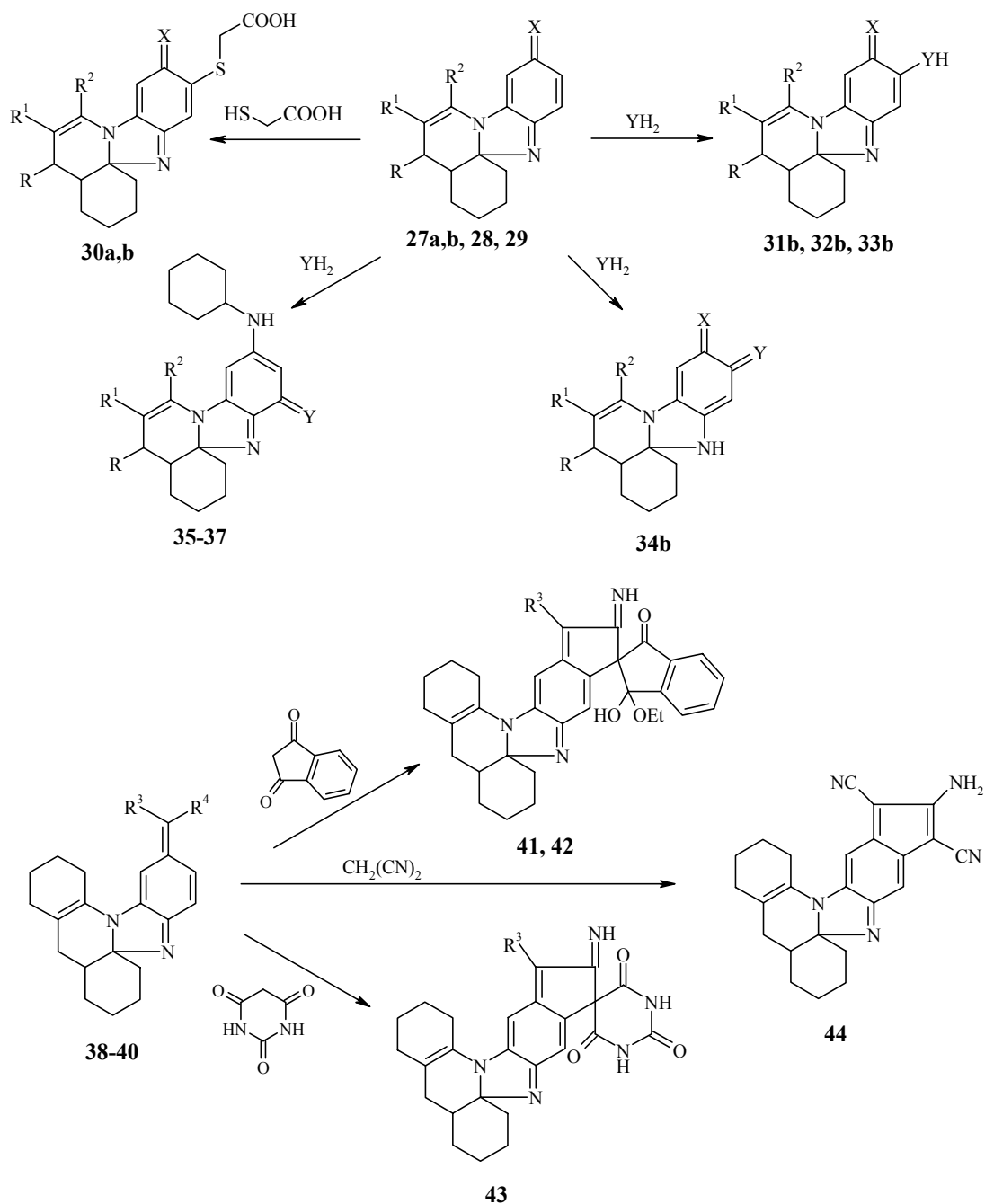
Нами исследовано взаимодействие некоторых хиноидных соединений ряда пиридо-[1,2-а]бензимидазола с С-нуклеофилами – 1,3-индандионом, малондинитрилом, барбитуровой кислотой и цианоацетамидом. Для бензо(нафто)хинонов известно множество примеров присоединения СН-кислот к хиноидному ядру [12], однако в отношении хинониминов [13] и хинонметидов [14] в литературе известны лишь единичные случаи такого взаимодействия, а для *n*-метиленхинониминов такие реакции не известны вовсе.

Взаимодействие хиноидных соединений 27b, 28a, 38 с вышеуказанными метиленактивными соединениями идет региоселективно и в итоге приводит к образованию 7-монозамещенных соединений 31-34. Напротив, взаимодействие хинондиимина 29 с малондинитрилом, барбитуровой кислотой и цианоацетамидом приводит к региоселективному замещению атома водорода в положении 8 с образованием соединений 35-37. В случае 7-монозамещения продукты могут находиться как в *орто*-(34), так и в *пара*-хиноидной форме (31-33), тогда как при 8-монозамещении образуются только *орто*-хиноидные структуры. Реакция метиленхинониминов 38, 39 с 1,3-индандионом и барбитуровой кислотой в этаноле приводит к образованию циклических спиро-соединений 41, 42, 43 соответственно.

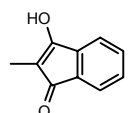
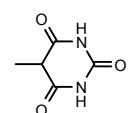
Соединения 41, 42 являются полуацетальми вследствие присоединения молекулы этанола по одной из карбонильных групп фрагмента 1,3-индандиона. Взаимодействие метиленхинониминов 39, 40 с малондинитрилом приводит к образованию циклического хиноидного производного 44. Соединение 31b представляет собой енольную форму с чрезвычайно «кислым» протоном, вследствие чего хорошо растворяется в водно-спиртовом растворе Na₂CO₃. Во всех случаях реакции идут без добавления окислителя.

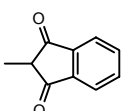
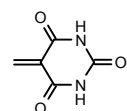
Селективная ориентация нуклеофильного присоединения в положение 7 соединений с электроноакцепторной группой X (27b, 28a, 38-40) вероятнее всего объясняется тем, что в этом случае в возникающих (при промежуточном присоединении) катионных интермедиатах сохраняется сопряжение донорного атома N_(4a) и группы X, которое отсутствует при атаке положений 5 и 8. Напротив, в случае хинондиимина 29a с донорным N-циклогексильным фрагментом интермедиат более стабилизирован при присоединении нуклеофила в положение 8.

Нами также исследовано взаимодействие хинонмоноиминов 27a,b с тиогликолевой кислотой. Реакция, как и в случае с тиофенолом [15], требует щелочной активации реагента и приводит к региоселективному образованию 7-монозамещенных хинонмоноиминов 30a,b.



27-37 a $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}^1\text{-R}^2=(\text{CH}_2)_4$; b $\text{R}=\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{R}^1=\text{H}$; **27, 30, 31, 33, 34** $\text{X}=\text{O}$; **28, 32** $\text{X}=\text{NPh}$;

29 $\text{X}=\text{N-cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; **31b** $\text{YH}=\text{}$  **32b** $\text{YH}=\text{}$ 

33b $\text{YH}=\text{}$  **34b, 35** $\text{Y}=\text{C}(\text{CN})_2$; **36** $\text{Y}=\text{C}(\text{CONH}_2)(\text{CN})$; **37** $\text{Y}=\text{}$ 

38 $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CN}$; **39** $\text{R}^3=\text{CN}$, $\text{R}^4=\text{CONH}_2$; **40** $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CONH}_2$; **41, 43** $\text{R}^3=\text{CN}$; **42** $\text{R}^3=\text{CONH}_2$

1. О.Ю. Слабко, В.А. Каминский, М.Н. Тиличенко, *ХГС*, № 6, С. 793 (1988).
2. О.Ю. Слабко, В.А. Каминский, М.Н. Тиличенко, *ХГС*, № 11, С. 1500 (1989).
3. О.Ю. Слабко, Л.В. Меженная, В.А. Каминский, М.Н. Тиличенко, *ХГС*, № 6, С. 779 (1990).
4. Г.А. Вербицкий, О.Ю. Слабко, В.А. Каминский, *ЖОрХ*, Т. 34, Вып. 9, С. 1400 (1998).
5. E.A. Couladourus, Z.F. Plyta, T. Iliadis, V.P. Papageorgiou, *J. Heterocycl. Chem.*, Vol. 33, P. 709 (1996).
6. V.K. Kansal, R. Sundaramoorthi, B.C. Das, P. Rotier, *Tetrah. Lett.*, Vol. 26, P. 4933 (1985).
7. Г.Б. Афанасьева, Е.В. Цой, О.Н. Чупахин, Е.О. Сидоров, С.В. Коновалов, *ЖОрХ*, Т. 21, Вып. 9, С. 1926 (1985).
8. Э.Я. Локмане, Э.А. Саруль, И.П. Секацис, Я.Ф. Фрейманис, Э.Э. Лиепиньш, *ЖОХ*, Т. 50, Вып. 8, С. 1841 (1980).
9. В.В. Пирожено, А.П. Авдеенко, *ЖОрХ*, Т. 31, Вып. 11, С. 1686 (1995).
10. Rieker, H. Kesser, *Tetrahedron*, Vol. 23, № 9, P. 3723 (1967).
11. "Dalton, an ab initio electronic structure program, Release 1.0 (1997)", written by T. Helgaker, H.J. Aa. Jensen, P. Jorgensen, J. Olsen, K. Ruud, H. Agren, T. Andersen, K. L. Bak, V. Bakken, O. Christiansen, P. Dahle, E. K. Dalskov, T. Enevoldsen, H. Heiberg, H. Hettema, D. Jonsson, S. Kirpekar, R. Kobayashi, H. Koch, K.V. Mikkelsen, P. Norman, M.J. Packer, T. Saue, P.R. Taylor, and O. Vahtras.
12. S. Patai (ed), *The Chemistry of quinonoid compounds*, N.-Y.: Inter Sci., P. 877 (1974).
13. Б.П. Беспалов, В.В. Титов, *Усп. химии*, Т. 44, Вып. 12, С. 2249 (1975).
14. А.А. Володькин, В.В. Ершов, *Усп. химии*, Т. 57, Вып. 4, С. 595 (1988).
15. О.Ю. Слабко, О.И. Брицина, В.А. Каминский, *ХГС*, № 7, С. 982 (1991).

Синтез и биологическая активность функционально замещенных гетероциклических соединений пергидроазиновых и -азоловых рядов

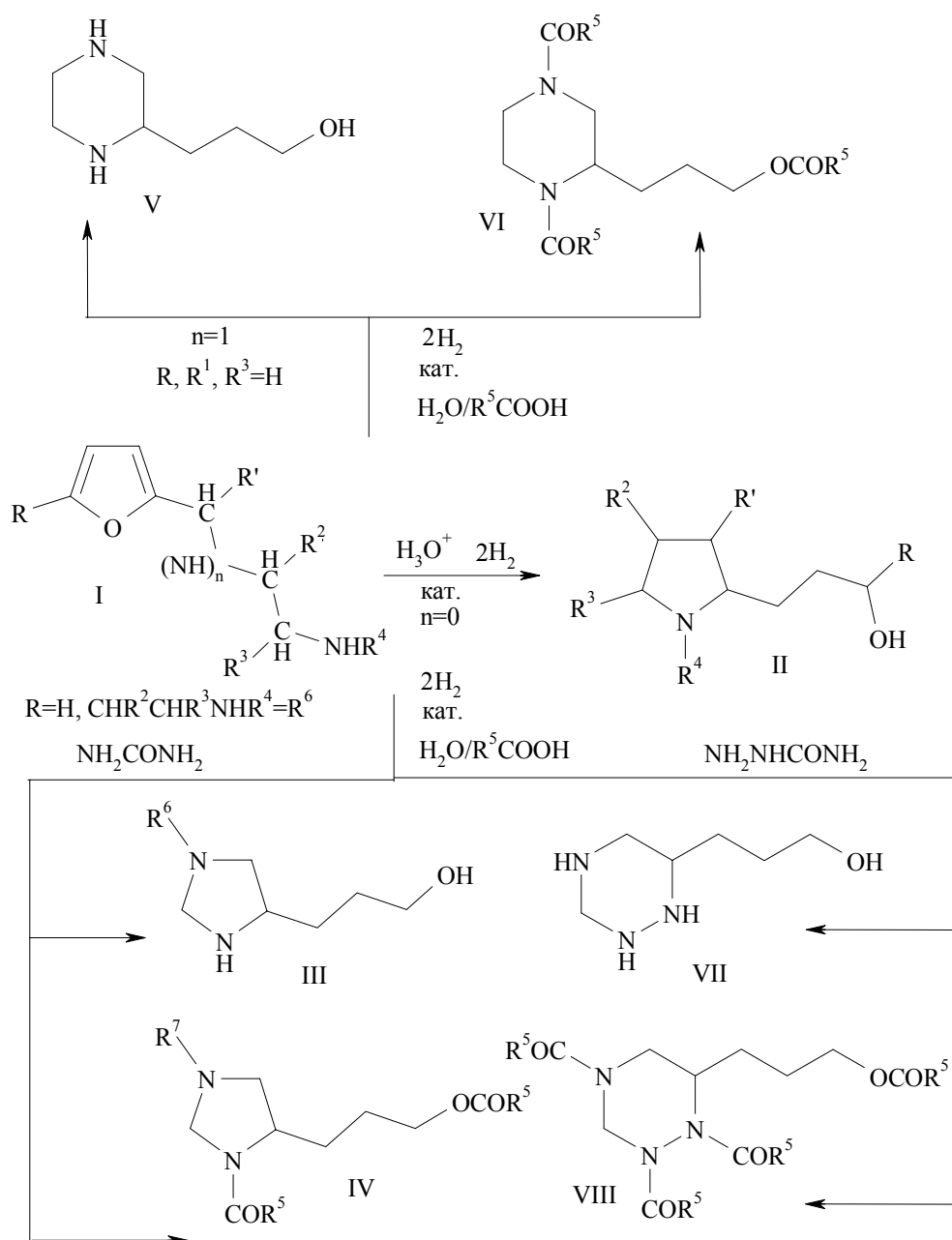
Клочкова И.Н., Семенова Н.Н.,
Сазонов А.А.

*Саратовский государственный университет
им. Н.Г. Чернышевского
410600, Саратов, ул. Астраханская, 83*

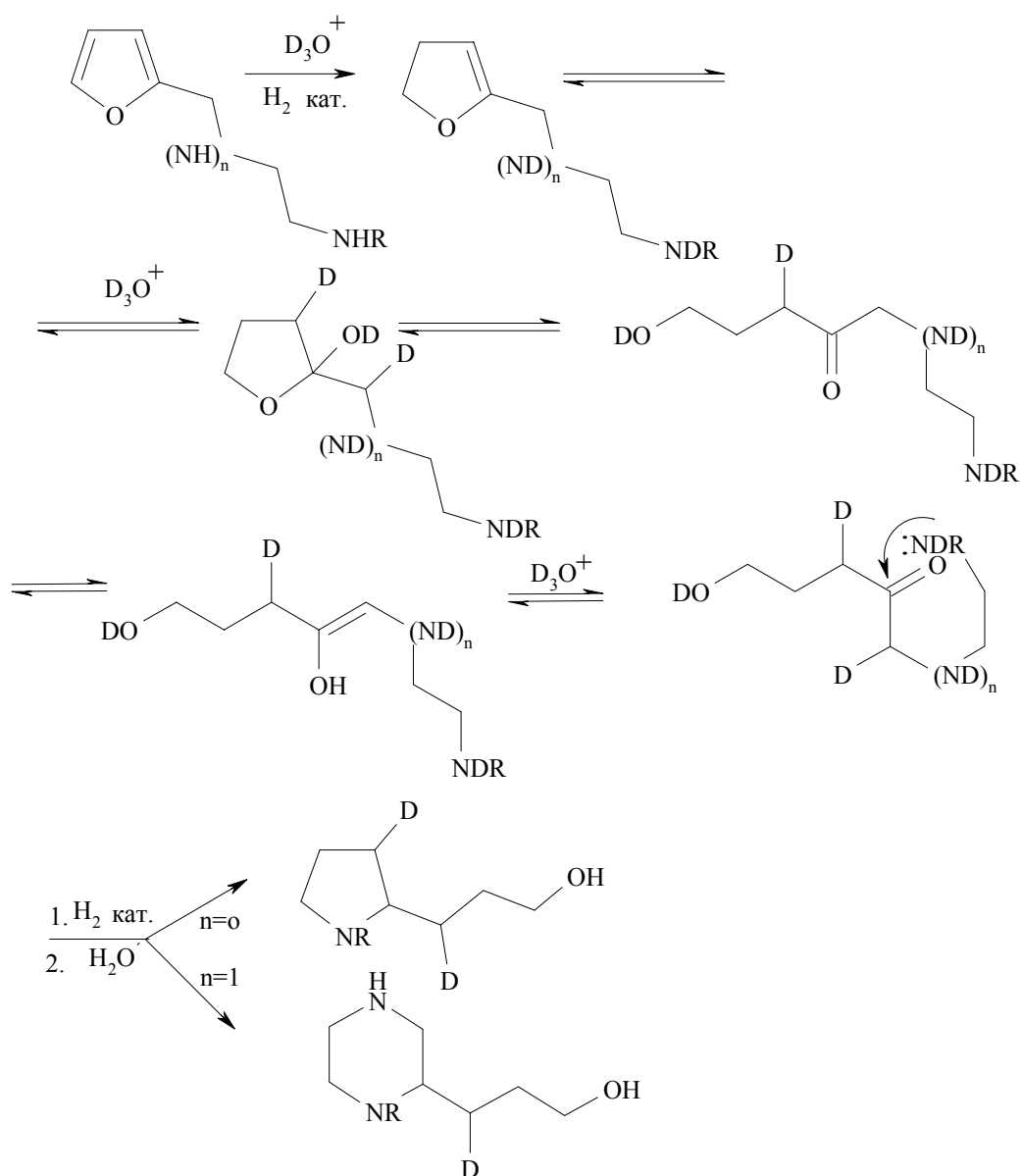
Ранее мы сообщали о рециклизации аминоксилфуранов в условиях каталитической жидкофазной гидрогенизации в кислых средах с образованием оксипиперидинов [1]. В продолжение этих исследований нами расширена область применения данной реакции. Показано, что реакция носит общий характер и протекает с первичными и вторичными аминами, содержащими алкильные, арильные, окси- и аминокислотные заместители при атоме азота и в углеродной цепи. Установлено, что проведение процесса в водных растворах карбоновых кислот благоприятствует рециклизации фурфуриламинов, а также их карбамидных производных и приводит к образованию гидроксипиперидинов, 1,2,4-пергидротриазин и имидазидинов соответственно. Рециклизация фурфуриламинов в зависимости от концентрации субстрата и условий реакции может протекать межмолекулярно с образованием 2,5-дизамещенных пиперидинов.

Реакция осуществляется в автоклаве при: температуре 60–85°C, pH среды 4-5, давлении водорода 5–6 МПа в присутствии катализаторов на основе металлов VIII группы. Выходы азогетероциклов составляют от 40 до 80% в зависимости от структурных особенностей исходных аминов и карбамидов, а также условий реакции. Каталитическое гидроаминирование N-фурфуриламинов и -карбамидов, осуществляемое в среде органических кислот, приводит наряду с образованием гидроксипиперидинов III, пиперидинов V и 1,2,4-триазин VII к соответствующим ацильным производным IV, VI и VIII (схема 1).

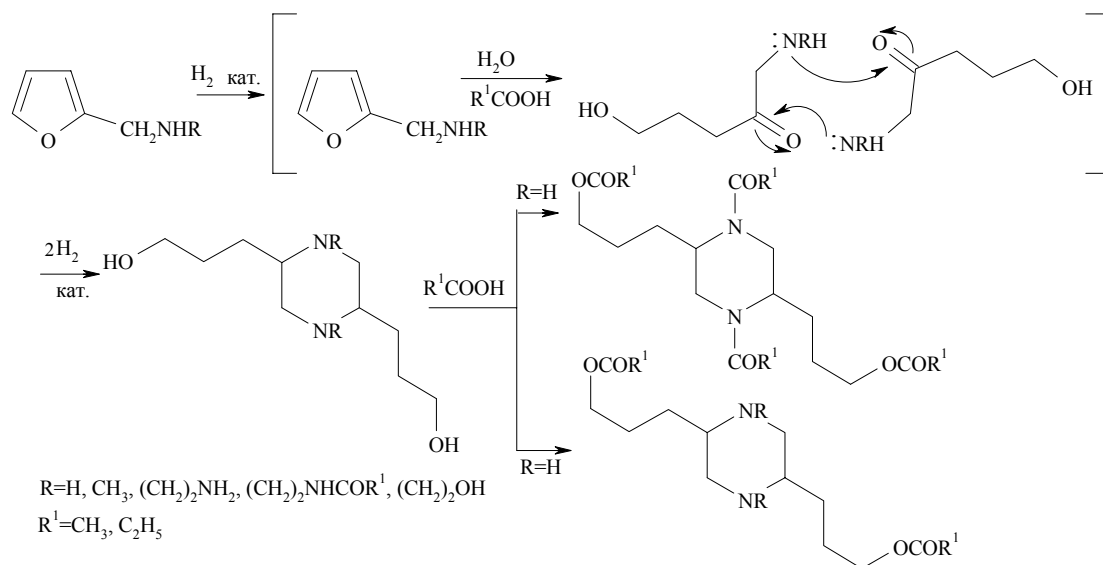
Схема азациклизации аминоксилфуранов установлена на основании интерпретации данных по изотопному обмену методом ЯМР ^{13}C путем сравнительного анализа спектров продуктов реакции, полученных в условиях протон- и дейтериеобмена. Стадийность процесса иллюстрирует схема 2, имеющая общий характер для NH-, N-алкил, N-арил и 5-алкилфурил (фурфурил)аминов и -карбамидов. Реакция начинается со стадии гидрирования двойной связи фуранового цикла, свободной от заместителя. Образующийся дигидрофуран в слабых кислотах растворов превращается через полукетал в 1,4-кетон. Последний, согласно механизму внутримолекулярного восстановительного аминирования, подвергается гетероциклизации по атому N и гидрированию.



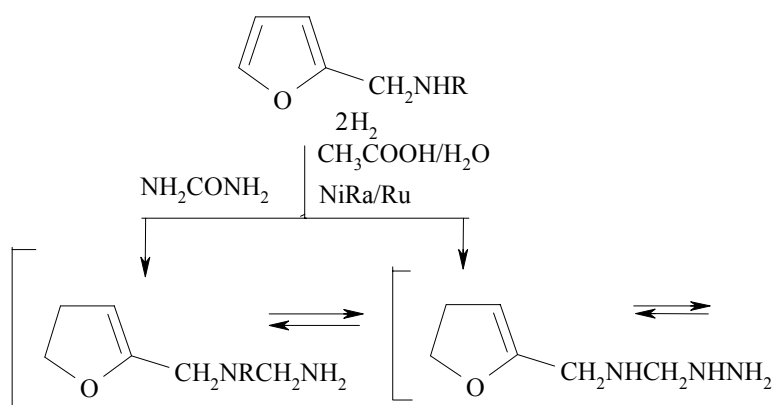
$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3; \text{R}^1, \text{R}^2=\text{H}, \text{C}_2\text{H}_5, \text{i-C}_3\text{H}_7; \text{R}^3=\text{H}, \text{CH}_3, \text{I-C}_4\text{H}_9, \text{t-C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_5$
 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2; \text{R}^4=\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{m-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5, \text{p-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4,$
 $\text{p-BrC}_6\text{H}_4; \text{R}^5=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5; \text{R}^6=\text{H}, \text{CH}_3, (\text{CH}_2)_2\text{OH}; \text{R}^7=\text{CH}_3, \text{COCH}_3, (\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3$

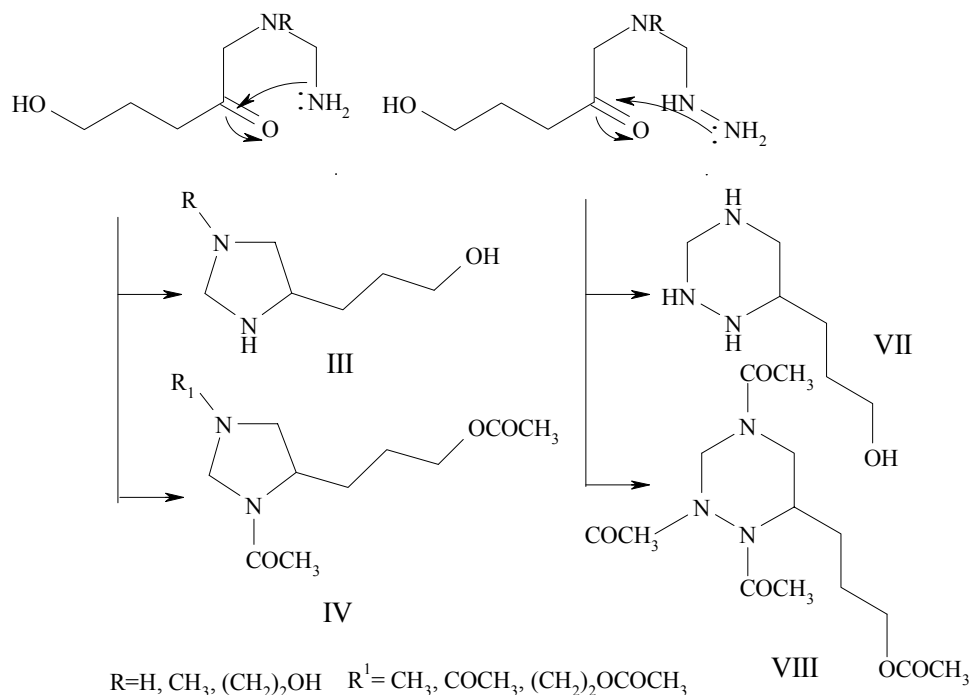


Аналогично образуются 2,5-диоксипропилзамещенные пиперазины IX по схеме межмолекулярного взаимодействия amino- и карбонильных групп интермедиата (схема 3).



Рециклизация в указанных условиях N-фурфурилкарбамидов и -карбазида происходит аналогично (схема 4):





С помощью комплекса спектральных методов, ГЖХ и РСА было установлено, что каталитический синтез азагетероциклов указанных рядов протекает стереонаправленно с преимущественным образованием в случае 5-замещенных 2-оксialкилпирролидинов цис-изомеров. Анализ спектральных данных для 2,5-дизамещенных пиперазинов также свидетельствует об их конфигурационной однородности. Состав и структура новых производных пергидроазиновых (V–XI) и азоловых (II–IV) рядов подтверждены данными ИК-, Н и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

С целью получения биологически активных производных осуществлены реакции ацилирования, алкилирования, нитрозирования, аминирования и кватернизации аза(диаза, триаза)-циклоалканов II, III, V, VII, IX по функциональным группам.

Изучение биологической активности производных указанных рядов показало их перспективность при поиске эффективных препаратов для медицины, ветеринарии, сельскохозяйственной защиты растений. Наряду с обнаруженной антихолинэстеразной активностью N,O-ацильных и аммонийных производных пирролидинов и пиперазинов [2] выявлены вещества, проявляющие антимикробную, фунгистатическую и противовирусную активность. Для сложноэфирных производных указанных рядов и ароматических двухосновных карбоновых кислот обнаружено снижение уровня резистентности патогенов к некоторым антибиотикам. Установлены некоторые корреляции между биологическим действием соединений и их строением, в том числе геометрической и абсолютной конфигурацией. Выявлена перспективность изучения аза(диаза, триаза)циклоалканов как потенциальных агентов химической биостимуляции сельскохозяйственных культур. Так, производные пирролидина II [3] и имидазолидина III проявили рострегулирующую активность в отношении ряда овощных и зерновых культур. Установлено положительное влияние предпосевной обработки семян препаратами указанных рядов в концентрациях 10^{-3} – 10^{-4} моль/л на морфологические и фенологические признаки растений, а также на качество урожая.

1. М.В. Норицина, И.Н. Клочкова, Н.Н. Сорокин. *ХГС*, № 2, 177-182 (1990).
2. И.Н. Клочкова, Н.Н. Семенова, А.А. Сафонова, М.В. Норицина. *Хим.-фарм. журн.*, Т. 33, № 12, 12-14 (1999).
3. Пат. 2039041 Россия, МПК 6 С 07 D 207/208. / И.Н. Клочкова, Л.С. Хонина, Л.Ю. Хатаева, Т.А. Сулова, М.В. Норицина. № 5025934/04; Заявл. 17.07.91; Оpubл. 09.07.95; Бюлл. № 19.

Направленный синтез биоцидных соединений, содержащих пяти- и шестичленные азотистые гетероциклы, перспективных биопротекторов текстильных материалов

Кобраков К.И.¹, Дмитриева М.Б.², Кондратков В.Т.¹,
Бочарникова В.А.¹, Станкевич Г.С.¹,
Рыбина И.И.¹, Кобраков И.К.³

¹Московский государственный текстильный университет им. А.Н. Косыгина
117918, Москва, ГСП-1, ул. М. Калужская, 1

²Государственный научно-исследовательский институт реставрации
107014, Москва, ул. Гастелло, 44

³Государственный университет нефти и газа им. И.М. Губкина
117917, Москва, ГСП-1, Ленинский проспект, 65

Проблема защиты текстильных материалов от биоповреждений остается актуальной, особенно для изделий, используемых в условиях повышенной влажности и повышенных температур. Применение для решения указанной задачи синтетических биоцидных красителей является одним из перспективных направлений, так как позволяет совместить 2 процесса: крашение и специальную отделку, т. е. уменьшить число технологических стадий и тем самым повысить экологичность процесса.

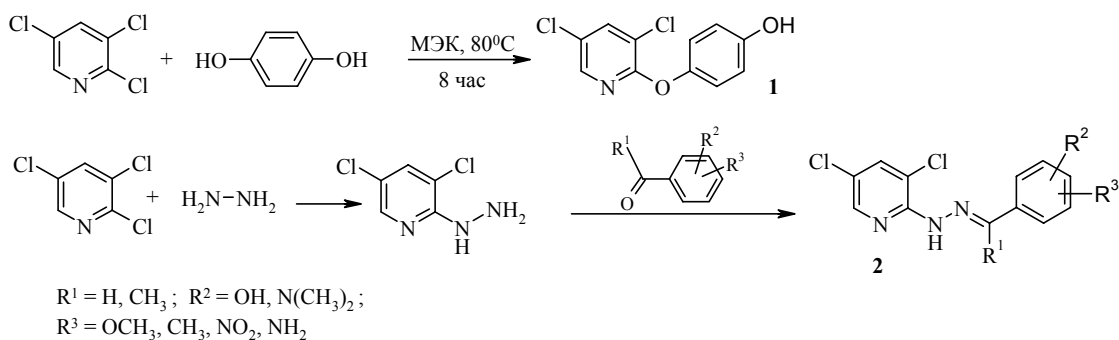
Имеющиеся в настоящее время данные [1-4] не дают возможности провести корреляцию между строением используемого красителя, условиями крашения и уровнем его защитных свойств. Отсутствуют исследования, направленные на проектирование и направленный синтез биологически активных красителей, изучение их взаимодействия с микроорганизмами, в том числе на клеточном уровне.

Ранее отмечалось [5], что для получения биологически активных текстильных материалов могут быть использованы некоторые гетероциклические соединения. Однако эти сведения носят случайный, несистематический характер.

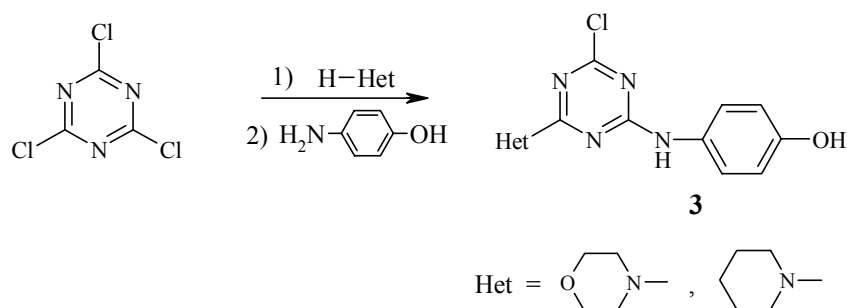
Проводя исследования по поиску соединений, способных закрепляться на текстильном материале и обеспечивать его биозащиту, мы выбрали следующий алгоритм решения: используя известные данные по биологической активности некоторых гетероциклических соединений, получить их производные, функциональные группы которых позволят ввести выбранные гетероциклические структуры в молекулы азокрасителей или текстильно-вспомогательных веществ.

В качестве объектов исследования были выбраны производные, содержащие дихлорпиридильный, моноклортриазинный или пиразолиновый фрагменты, а их синтез выполнен по нижеприведенным схемам.

Известно, что 3,5-дихлорпиридильный фрагмент входит в состав ряда малотоксичных, эффективных фунгицидов [6]. Производные (1, 2), содержащие указанный фрагмент и способные вступать в реакции азосочетания в качестве азо- или диазокомпонентов, получены с выходами 80–95%.

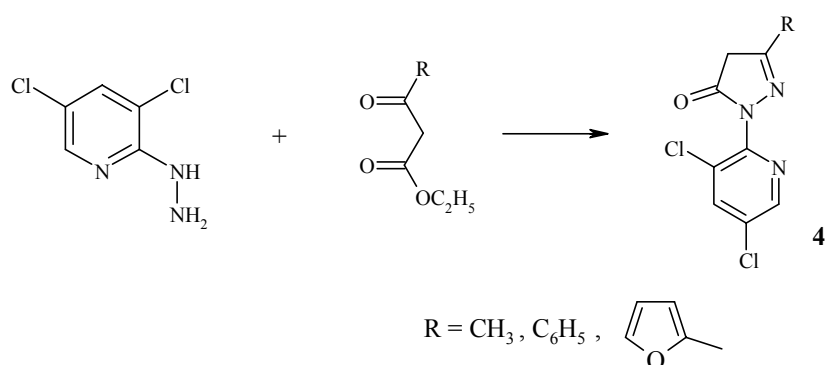


Гетерилзамещенные 1,3,5-триазины проявляют, как правило, высокую биологическую активность [7-9]. Для указанной выше цели были синтезированы 2-морфолил(пиперидил)-3-хлор-5-(4-оксифенил)-амино-1,3,5-триазины (3).

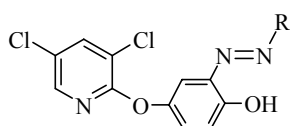


Известно [10], что производные пиразола используются как азосоставляющие в синтезе красителей, имеющих повышенную светостойкость, а в некоторых случаях проявляющие и биоцидные свойства.

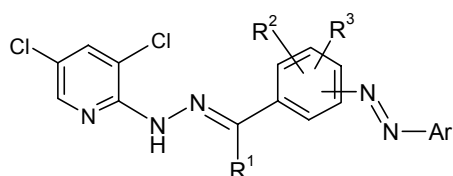
На основе синтезированного 3,5-дихлорпирид-2-илгидразина нами получены новые пиразолоны (4), содержащие 3,5-дихлорпиридинильный фрагмент и способные вступать в реакцию азосочетания.



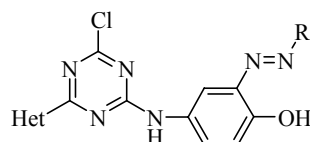
Полученные гетероциклические производные (1-4) использованы в синтезе азосоединений. Следует отметить, что наличие гетероциклического радикала в исходных молекулах потребовало в ряде случаев разработки специальных методов реакций азосочетания. Ниже приведены формулы синтезированных гетерилсодержащих азопроизводных.

**5a-e**

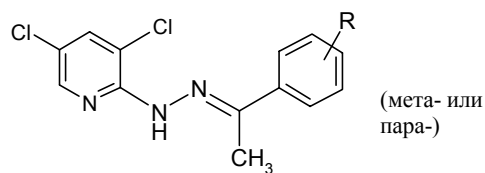
5a R = -C₆H₄SO₃H-4, **b** R = -C₆H₄SO₃H-3,
c R = -C₆H₄COOH-2, **d** R = -C₆H₃COOH-3-OH-4,
e R = -C₆H₄COOH-4

**8a-e**

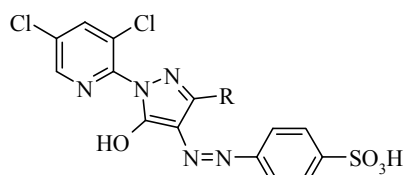
8a R¹ = R² = H, R³ = -OH, Ar = -C₆H₅;
b R¹ = R² = H, R³ = N(CH₃)₂, Ar = -C₆H₄COOH-4;
c R¹ = R² = -CH₃, R³ = -OH, Ar = -C₆H₄COOH-4;
d R¹ = R² = H, R³ = -OH, Ar = -C₆H₄SO₃H-4;
e R¹ = H, R² = -OH, R³ = -NO₂, Ar =

**6a-c, 7a-c**

6 Het = ; **a** R = -C₆H₄SO₃H-4,
b R = -C₆H₄SO₃H-3, **c** R = -C₆H₄SO₂N₃-4
7 Het = ; **a** R = -C₆H₄SO₃H-4,
b R = -C₆H₄SO₃H-3, **c** R = -C₆H₄SO₂N₃-4

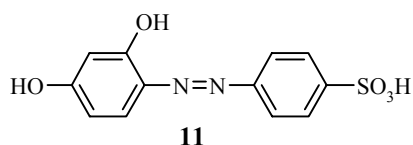
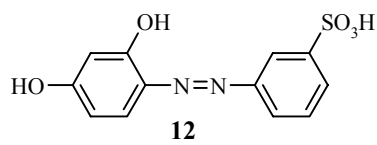
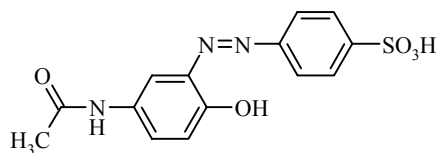
**9a, b**

9a, b R =

**10a-c**

10a R = -CH₃, **b** R = -C₆H₅, **c** R =

Для выяснения влияния гетероциклического фрагмента на биоцидные свойства синтезированных соединений получены также 3 красителя, не содержащие гетероциклических радикалов, но близкие по строению исследуемым соединениям.

**11****12****13**

Установлено, что синтезированные азосоединения в зависимости от своего строения могут быть использованы в качестве кислотных, дисперсных или прямых красителей для окрашивания

белковых, полиамидных, целлюлозных волокон в цвета желто-коричневой и красно-бордовой гаммы.

В целом можно отметить, что по результатам проведенных испытаний в подавляющем большинстве случаев введение гетерильного радикала в молекулу азокрасителя повышает эксплуатационные характеристики окрашенных материалов: устойчивость к сухому трению и мокрым обработкам; увеличивается насыщенность выкрасок на 10–30% по сравнению с классическими красителями.

Испытания соединений **5-13**, а также окрашенных ими образцов ткани на биоцидные свойства проведены в НИИ реставрации по ГОСТ 9.048-75.

Для количественной оценки степени замедления радиального роста колоний использовали уравнение Эббота: $T = [(D_k - D_o) / D_k] \times 100\%$, где D_k – диаметр колонии в контроле, D_o – диаметр колонии в опыте, T – процент торможения радиального роста колоний микромицетов при добавлении в питательную среду биоцидов.

Для определения биостойкости выкрасок образцы ткани размером 2×2 см² стерилизовали УФ-облучением в течение 20 мин с 2-х сторон и помещали в центр чашки Петри на “голодный агар” [11]. На образцы стерильно наносили агаровую сетку со спорами грибов. Сравнение характера и скорости роста на опытных и контрольных образцах позволяет количественно оценить степень биостойкости материалов по формуле $K = L_k / L_o$, где L_k , L_o – продолжительность (в часах) развития спор до момента появления стадии ветвления в контрольных и окрашенных образцах соответственно, K – коэффициент подавления роста.

Для оценки биоцидных свойств синтезированных азосоединений, а также биостойкости окрашенных с их помощью образцов в качестве тест-культур использовали микромицеты, часто встречающиеся на текстильных материалах и вызывающие как механические, так и химические разрушения волокон: *Aspergillus niger* v. Teigh, *Aspergillus flavus* Link Fr., *Penicillium cyclopium* Westling, *Paecilomyces variotii* Bainier, *Ulocladium ilicis* Tengw., *Aspergillus repens* de Bary, *Alternaria* sp.

Биоцидные свойства испытанных веществ оценивали по реакции на них культуры гриба *Aspergillus niger*, поскольку представители именно этого рода по активности биохимического повреждения текстиля стоят на 1-м месте. Кроме того, конидии *Aspergillus niger* могут вызывать гибель микромицетов – конкурентов за субстрат. Известно также, что зачатки мицелия *Aspergillus niger* способны выживать в условиях, когда мицелий других видов грибов оказывается уязвимым и отмирает. Изменения, обнаруженные при росте других тест-культур в присутствии синтезированных красителей, рассматривали как дополнительную информацию о свойствах испытываемых веществ и биохимических особенностях развития микромицетов.

Результаты проведенных испытаний позволяют сделать следующие заключения. Если исходное гетероциклическое соединение (например **1**) проявляет фунгицидную активность на определенном уровне, то эта закономерность сохраняется и в ряду синтезированных азосоединений (хотя и наблюдается некоторое снижение активности), а также и на полученных окрашенных образцах тканей. Так, для соединения **1** торможение роста колоний испытанных грибов составляет 83–97%, а для полученных на его основе азосоединений **5a-e** – 50–76% (для *Aspergillus flavus* до 95%). Биостойкость образцов, окрашенных соединениями **5a-e**, также достаточно высока ($k = 0,3-0,5$). Замена дихлорпиримидильного фрагмента на пиперидил- или морфолилзамещенный триазиновый радикал приводит к заметному снижению активности у соединений **6a-c**, **7a-c**. Интересно отметить, что соединение **6a** не только не подавляет рост колоний грибов, но даже стимулирует развитие колоний. Наиболее низкую активность или ее полное отсутствие проявили азосоединения **11-13**, не содержащие в молекулах гетероциклического радикала.

Исследование соединений **8a-e** и **9a,b** показало, что все они проявляют фунгицидную активность (торможение роста (T) 40–70%), которая сохраняется и на образцах, окрашенных с их помощью ($T = 30-50\%$). В некоторых случаях наблюдали подавление или полное отсутствие спороношения у исследуемых тест-культур. Чтобы исключить (или подтвердить) мутагенное действие биоцидов (красителей), был проведен ряд экспериментов и показано, что генетический код (ДНК) исследованных грибов не затрагивается при контакте с красителями.

Таким образом, проведенные исследования показали перспективность выбранного подхода для синтеза азокрасителей с фунгицидными свойствами, при котором в молекулу азокрасителя

вводится структурный фрагмент, не оказывающий отрицательного воздействия на цветовые и эксплуатационные характеристики красителя и придающий последнему дополнительное качество – бицидность.

В то же время для повышения эффективности поиска в указанном направлении необходимо, на наш взгляд, провести цикл исследований:

- компьютерный скрининг;
- синтез серий близких по структуре гетероциклических соединений, способных связывать ионы некоторых микроэлементов;
- разработка способов введения таких структурных фрагментов в молекулы азокрасителя;
- изучение взаимосвязи между строением и взаимодействием функциональных групп волокна и красителя.

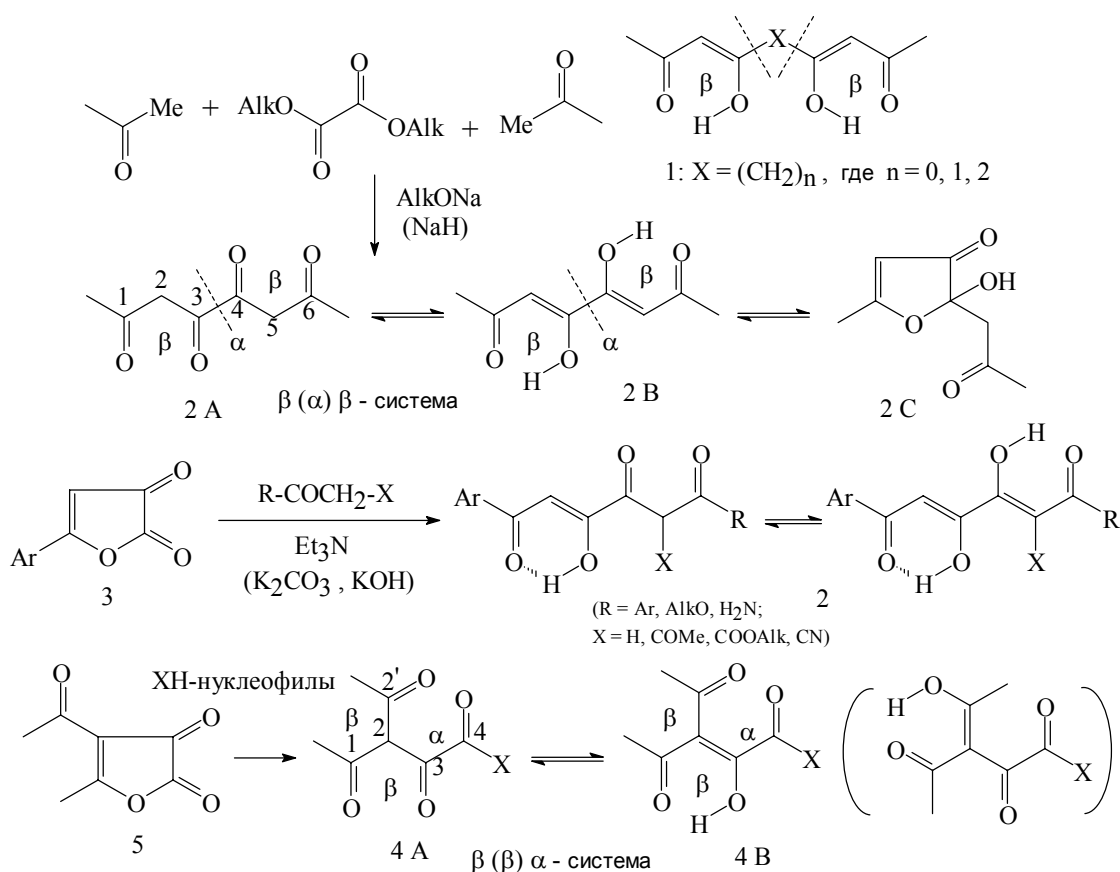
1. Г.И. Хазанов. *Текст. пром.*, № 2, 35 (1998).
2. С.Е. Козлова, И.Н. Горбачева, З.Ю. Козинда, Г.В. Щеглова, Л.И. Киркина. *Крашение и отделка тканей*, № 1, 10 (1973).
3. Г.И. Хазанов. *Текст. химия*, № 1 (16), 67 (1999).
4. С.А. Самсонова. *Текст. пром.*, № 3, 15 (1943).
5. А.Д. Вирник. *Придание волокнистым материалам антимикробных свойств*, ЦНИИТЭИЛег-пром. М., 1972, 64 с.
6. Н.Н. Мельников. *Пестициды*. М., Химия, 1987, 711 с.
7. Л.И. Яхонтов, Г.М. Вахатова. *Хим.-фарм. журнал*, т. 15, № 8, 27 (1981).
8. L.M. Werbel, E.F. Lslager, C. Hess, M.P. Hutt. *J. Med. Chem.*, **30**, № 11, 1943 (1987).
9. S. Hajashi, Y. Fujino, F. Joshimatsu. *Chem. Farm. Bull.*, **17**, № 2, 329 (1969).
10. К. Венкатамаран. *Химия синтетических красителей*. Т. 1. Л., Госхимиздат, 1956, 804 с.
11. М.Б. Дмитриева. Метод определения биостойкости. В сб.: *Экология и криптогамная ботаника в России: традиции и современность*. С.-Пб, 2000, с. 106-107.

1,3,4,6-Тетракарбонильные системы и родственные структуры со сближенными α - и β -диоксофрагментами: синтез, строение, реакции с нуклеофилами и биологическая активность

Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Березина Е.С.

Пермская государственная фармацевтическая академия
614051, Пермь, а/я 8519

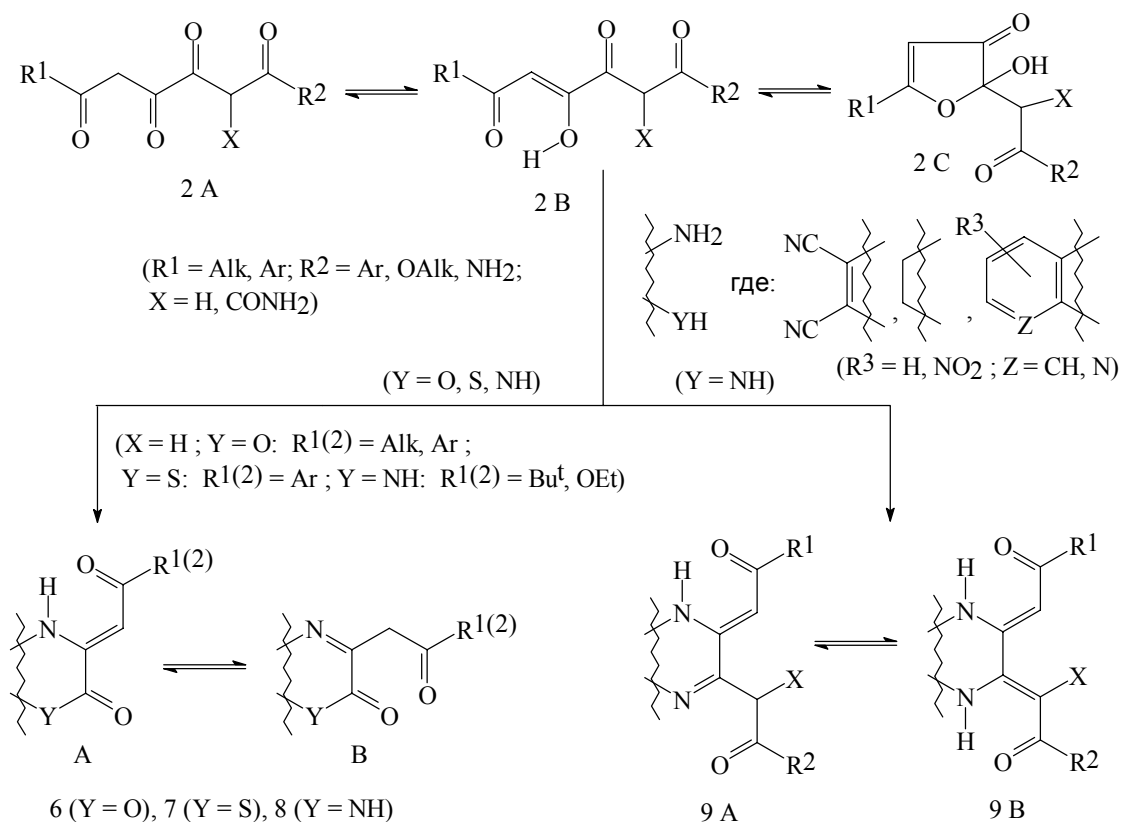
Предельным частным случаем сочлененных метиленовым звеном X двух β -дикарбонильных звеньев в тетраоксосистемах (1) ($X = (\text{CH}_2)_n$, $n = 0, 1, 2$ [1]) являются биологически активные 1,3,4,6-тетракарбонильные соединения (ТКС) (2), традиционным препаративным методом синтеза которых служит конденсация (по Клайзену) метилкетонов с диалкилоксалатами в присутствии основания [2-4]. Эти синтоны имеют в растворах по крайней мере 3 таутомерные формы [2, 4], 2 из которых – цепные формы (2А) и (2В) представляют простейшее осесимметричное (в случае одинаковых заместителей в положениях 1 и 6 сочленение β -(α)- β -дикетонных функций. В кольчатой *ОН*-полуацетальной форме ТКС (2С) имеются только 2 карбонила, и осевая симметрия исчезает.



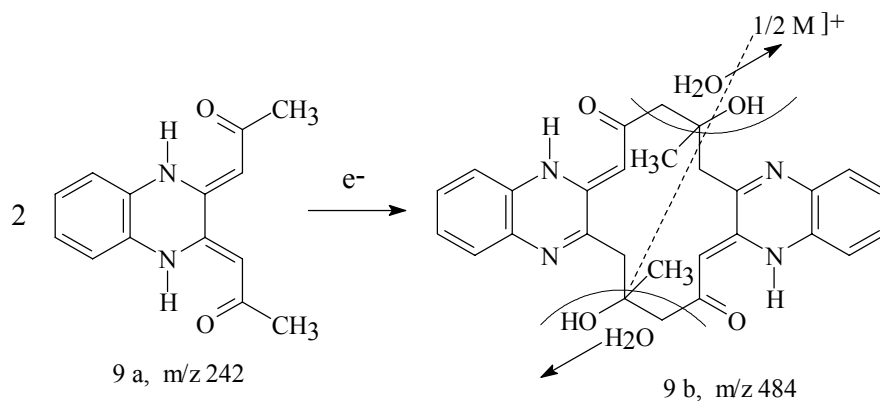
Удобным методом получения оксо-структур (2) является также конденсация Кневенагеля 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов (3) с метилкетонами и разнообразными метиленактивными

карбонильными соединениями, протекающая по лактонному карбонилу субстратов (3) [3-5]. Недавно нами был разработан новый способ получения биологически активных региоаналогов соединений (2) – ТКС (4) на основе продуктов нуклеофильных превращений 4-ацил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов (5) [6]. ТКС (4A) и (4B), где X есть или O-, или N-гетерофункции, можно рассматривать как β -ацилпроизводные известных ацилпируватов. Они являются перспективными с точки зрения препаративного синтеза и фармакологии синтонами, содержащими β -(β)- α -сочлененные оксофрагменты с общими для β -диоксо-звеньев связями C(1)-C(2) или C(2)-C(3).

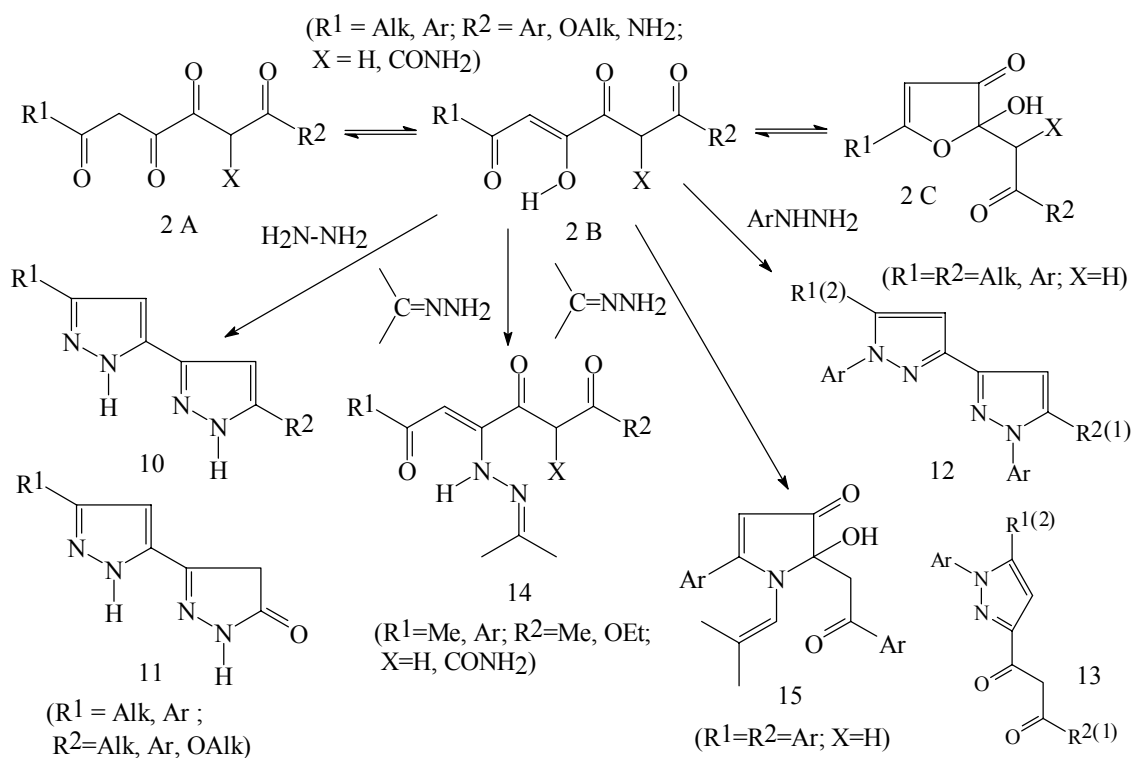
В зависимости от строения ТКС и типа реагента соединения (2) и (4) вступают в нуклеофильные реакции с участием одной из существующих таутомерных форм. Реакции ТКС с OH-, SH- и NH-моонуклеофилами не характерны для этих систем и в большинстве случаев приводят к продуктам оксалильного распада. Однако синтоны (2) легко реагируют с 1,4-Y,N-бинуклеофилами, такими как этаноламин, этилендиамин, 1,2-диаминомалеодинитрил, *o*-аминофенол, *o*-аминотиофенол, *o*-фенилендиамин, 2,3-диаминопиридин или их производными с препаративным образованием разнообразных биологически активных азинов (6-9), имеющих в растворах 2 равновесные прототропные формы (A, B) [7-11]. Отметим, что региоизомерные пиридо[2,3-*b*]пиразины (8) и (9) отличаются по величине биологического эффекта [11].



2,3-Бис-ацилметиленипроизводные хиноксалинов (9) в растворах представлены смесью таутомеров с эндо- (иминная форма: 9A) и экзо- (енаминная форма: 9B) расположенной, активированной акцептором двойной связью. В масс-спектрах (электронного удара) серий соединений (9) нами впервые отмечена димеризация молекулярного иона при увеличении времени сканирования. Так, под действием электронного удара из молекулярного иона 2,3-бис-ацетонилиденхиноксалина (9a) образуется ион димера (9b).

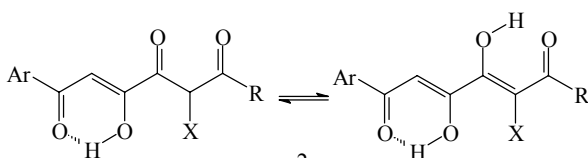
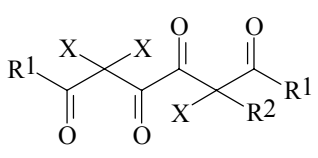
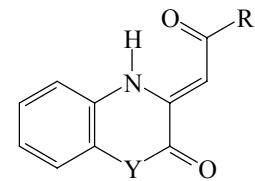
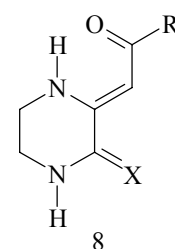
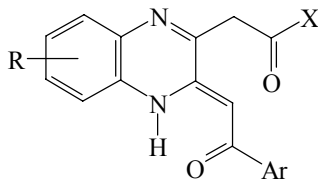


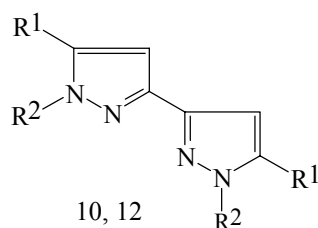
Действие гидразина, арилгидразинов и гидразонов кетонов на ТКС (2) в мягких условиях легко приводит к образованию бис-пиразолов (10)–(13), енгидразинокетонов (14) и кольчатых *O,N*-полуацеталей – 2-гидрокси-2,3-дигидро-3-пирролонов (15) [12–14]. Установлено, что хемо-селективность определяется атакой гидразина по электрофильным центрам при атомах С(3) или С(4) цепной формы (2В), или при атоме С(5) кольчатого таутомера тетракетона (2С), причем в большинстве случаев протекает последующая гетероциклизация. Отметим, что попытки дегидратировать соединения (15) оказались неудачными. Пиразолил-пиразолы (10), (12) обладают заметной бактериостатической и анти-ВИЧ активностью, а также проявляют противоопухолевое действие [12, 13].



В таблице представлены основные результаты исследования биологической активности ТКС и их производных, в том числе полученных азолов и азинов. Скрининг проведен в Пермской фармацевтической академии и ряде отечественных и зарубежных учреждений [11].

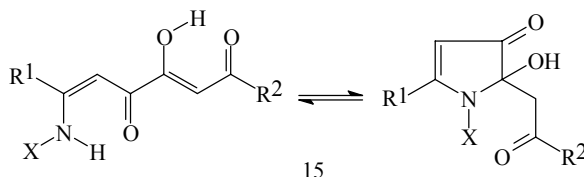
Таблица. Биологическая активность и острая токсичность ЛД₅₀ 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений, их производных и некоторых азолов и азинов

ТКС и их производные	Виды биологической активности и острая токсичность (ЛД ₅₀ , мг/кг) соединений (при внутрибрюшинном введении)
 2 (R = Ar, AlkO, H₂N; X = H, COMe, COOAlk, CN)	Противомикробное, анальгетическое, противоопухолевое действие ЛД₅₀ > 1000 мг/кг
 2 (R¹ = Alk, Ar; X = H, Hal; R² = H, Hal, COOAlk, CONH₂)	Противомикробное (противостафилококковое), анальгетическое действие
 6 (Y = O), 7 (Y = S), 8 (Y = NH) (R = Alk, Ar, OEt)	Противомикробное (противостафилококковое), анальгетическое, противовоспалительное, противоопухолевое, анти-ВИЧ действие ЛД₅₀ > 500 мг/кг
 8 (R = Alk, Ar; X = O, CHCOR)	Противовоспалительное, анальгетическое действие ЛД₅₀ > 250 мг/кг
 9 (R = H, NO₂; X = Ar, OAlk)	Противомикробное, противоопухолевое, анти-ВИЧ, противовоспалительное, анальгетическое действие ЛД₅₀ > 600 (до 2240) мг/кг



(R¹ = Alk, Ar ; R² = H, Ar)

Бактериостатическое
(в основном, противостафилококковое),
противоопухолевое, анти-ВИЧ действие
ЛД₅₀ > 1000 мг/кг



(R¹ = Alk, Ar; R² = Alk, Ar, OAlk; X = Ar, N=CR₂)

Противомикробное
(противостафилококковое),
противосудорожное, анальгетическое,
фунгицидное, инсектицидное действие
ЛД₅₀ > 1000 (более 1500 до 7080) мг/кг

1. Д.Л. Чижев, В.Г. Ратнер, К.И. Пашкевич // *Изв. АН, серия хим.*, 4, 762-764 (1999).
2. M. Poje, K. Balenović // *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 3, 417-420 (1979).
3. V.O. Kozminykh, L.O. Konshina, N.M. Igidov // *J. prakt. Chem. (Chem.-Ztg.)*, **335**, 8, 714-716 (1993).
4. Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, О.А. Софьина, Т.М. Широнина, В.О. Козьминых // *ХГС*, **11**, 1466-1475 (1999).
5. В.О. Козьминых, Н.М. Игидов, Е.Ю. Соколова // *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*. Межвуз. сб. науч. тр., Саратов: изд-во Саратовского гос. ун-та, 1992, ч. 1, с. 42.
6. Н.Н. Трапезникова, Е.Н. Козьминых, Е.С. Березина, В.О. Козьминых // *Актуальные проблемы медицины и фармации*. Материалы 64-й итоговой науч. конф., Курск: изд-во Курского гос. мед. ун-та, 1999, с. 355-357.
7. Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, О.А. Софьина, В.О. Козьминых // *XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*. Тез. докл. М., 1998, с. 121-122.
8. В.О. Козьминых, Н.М. Игидов, О.А. Софьина, Н.Н. Трапезникова // *Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений*. Сб. науч. тр., Саратов: изд-во Саратовского гос. ун-та, 2000, с. 113-115.
9. Е.Н. Козьминых, Н.М. Игидов, В.О. Козьминых, Г.А. Шавкунова, О.А. Софьина // *ЖОрХ*, **36**, 9, 1381-1385 (2000).
10. Е.С. Березина, Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, В.О. Козьминых // *Первая Всеросс. конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Суздаль: изд-во "Контакт-Сервис", 2000, с. 95.
11. В.О. Козьминых, Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, Е.С. Березина, Н.В. Колотова // *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы*. Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф., Пермь: ПГФА, 2000, с. 52-57.
12. В.О. Козьминых, Н.М. Игидов, Л.О. Коньшина // *Биологически активные соединения, синтез и использование*. Тез. докл. конф. Пенза, 1992, с. 52-53.
13. Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, Г.А. Шавкунова, В.О. Козьминых // *Петербургские встречи-95*. Симпозиум по органич. химии. Санкт-Петербург, 1995, с. 203-204.
14. Н.М. Игидов, Е.Н. Козьминых, Г.А. Шавкунова, В.О. Козьминых // *Перспективы развития естественных наук на Западном Урале*. Тр. междунар. науч. конф. Том I. Химия. Пермь: изд-во Пермского гос. ун-та, 1996, с. 40-41.

Синтез и биологическая активность гетероциклических соединений с халькогенсодержащими малыми циклами

Коротких Н.И., Лосев Г.А., Швайка О.П.

*Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины
83114, Донецк, Р. Люксембург, 70*

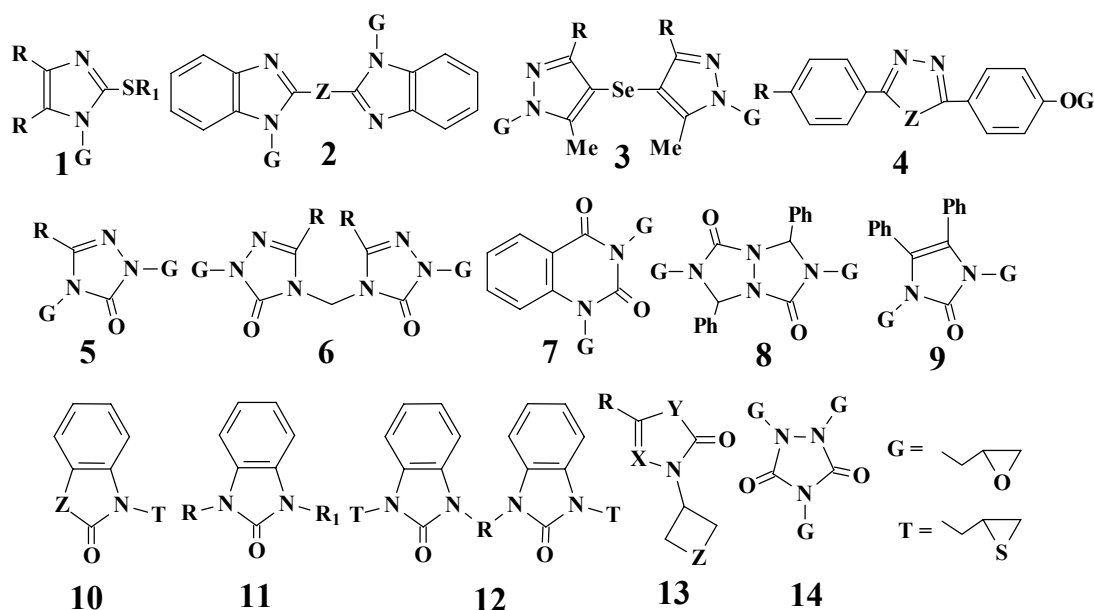
Несмотря на то что среди известных лекарственных средств имеется значительное количество природных эпоксидных соединений (оксиранов) [1], биологическая активность синтетических гетероциклических соединений с малыми циклами изучена недостаточно. Исключение составляют, пожалуй, азиридинсодержащие гетероциклы, большое число которых, благодаря доступности этиленimina, было синтезировано и изучена их противоопухолевая активность [2]. Среди синтетических производных значительный интерес представляют гетероциклические соединения с халькогенсодержащими малыми циклами 3-членными (оксирановыми, тирановыми) и 4-членными (оксетановыми, тиетановыми, селенетановыми), в которых гетероциклические ядра сами могут быть фармакофорными центрами, а малый цикл играет роль активного модификатора. Ввиду высокой химической активности таких малых циклов, как оксирановый и тирановый, комбинированные гетероциклические соединения с малыми циклами могут проявлять антимикробные и, еще вероятнее, противоопухолевые свойства. В связи с этим многие антибиотики и другие биологически активные вещества подвергали модификации малыми циклами с целью усиления их действия и расширения спектра активности (см., например, [3,4]).

Наиболее важным направлением фармакологических поисков в указанном ряду был поиск противоопухолевой активности (ПОА) гетероциклических соединений с оксирановым циклом. Еще ранее было найдено, что эпоксидный аналог проспидина проявляет высокую эффективность, хотя сам и не является стабильным [5]. В дальнейшем сотрудниками фирмы «Хенкель АГ» (ФРГ) проведено изучение ПОА ряда глицидилных производных циклических мочевины на штаммах лейкемии Р-388 [6] (изоциануратов [7-9], гидантоинов [10], бензимидазолонов [11], урацилов, гликоуриленов [12], птеридинов [13], теофиллинов [14], дигидроурацилов и их бис-аналогов, барбитуровых кислот [15], этиленмочевины, имидазолонов [6], уразолов [16,17]). Наиболее активными среди них оказались 1,2,4-триглицидилуразол и 1,3-диглицидил-5-фторурацил (отношение продолжительности жизни животных, которых лечили препаратом (Т), к контролю (С) достигало 300%). Высокоактивны малостабильные глицидилные производные аминов [18] и фосфинов [19] (триглицидилламин, триглицидилфосфиноксид и др.), однако они значительно более токсичны, чем их гетероциклические аналоги. Вместе с вышеуказанными производными аминов и фосфинов (диэпоксидульцитами [20]) оксирансодержащие гетероциклы представляют важную часть имеющегося фонда синтетических препаратов с ПОА, для лучших представителей которых активность [(Т-С)/С] на штамме лейкемии Р-388 составляет 150-200% при LD₅₀ 230-250 мг/кг. К сожалению, авторы не приводят данных по активности веществ на штаммах солидных опухолей.

С целью изучения биологической активности гетероциклических соединений с халькогенсодержащими малыми циклами нами синтезирован новый ряд веществ **1-13**, включающий структуры с пиридиновым атомом азота **1-6**, производные тиранов, тиетанов и селенетанов **10-13**, для которых изучена противоопухолевая и противовирусная активности.

Синтез ранее неизвестных основных ароматических гетероциклических соединений **1-4** осуществлялся путем реакции соответствующих функциональных производных гетероциклов с эпихлоргидрином (ЭХГ) в присутствии щелочей или алкоголятов металлов [21]. Группа производных 1,2,4-триазол-5-онов **5,6**, хиназолин-2,4-диона **7**, конденсированного триазиолидина **8** и имидазол-2-онов **9** получена путем реакции соответствующих цикламидов в избытке ЭХГ с последующим дегидрохлорированием продуктов реакции щелочами [21-27]. Для синтеза тирансодержащих азолонов (**10**) разработаны новые подходы, которые состоят: 1) в действии на соответствующие азолтионы ЭХГ с последующим дегидрохлорированием продуктов реакции щелочами [28]; 2) рециклизации солей конденсированных 3-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1,3-тиазиниевых солей под действием щелочей [29,30]; 3) рециклизацией ЭХГ под действием

азолов и серы с последующим действием щелочей [29]; 4) рециклизацией конденсированных 3-галоген-3,4-дигидро-2Н-1,3-тиазиниевых солей под действием щелочей [30-33]. Оксиран-тирансодержащий бензимидазолон **11b** синтезирован рециклизацией по методу 1 – с участием дифункционального бензимидазол-2-тиона или рециклизацией 3-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензимидазо-[2,1-б]-1,3-тиазина в ЭХГ с последующим действием щелочей [34,35]. Дитирансодержащий бензимидазолон **11c** получен реакцией Дахлауэра-Якеля из оксирано-тирана **11b** и тиомочевины в метаноле. По методу 3, но с применением в качестве исходного азола 1,4-бис-бензимидазолилбутана получен дитирансодержащий бисбензимидазолон **12**. Рециклизацией конденсированных 3-галогенметил-2,3-дигидроазолотиазолиевых солей под действием щелочей получены тиетановые и селенетановые производные азолонов **13** [32,33,36]. Разработанные методы могут найти применение в синтезе новых потенциально активных соединений с использованием малого цикла как функции [37].



- 1** R = Ph, R₁ = CH₂CH=CH₂; **2** Z = a) (CH₂)₄, b) (CH₂)₂S(CH₂)₂; **3** R = a) Me; b) H;
4 a) R = OG, Z = O; b) R = H, Z = CH=N; **5** R = a) Et, b) Me; **6** R = a) Et, b) Me;
10 Z = a) NMe, b) S; **11** R = G, R₁ = a) G; b) T; c) R = R₁ = T; **12** R = (CH₂)₄;
13 RCX = C(CH)₄C, Y = NMe, Z = a) S; b) Se; X = N, Y = NPh, R = c) Me; d) Ph.

Исследования ПОА полученных соединений проводились в ЦХЛС ВНИХФИ (Москва) (В.А. Чернов, Г.А. Лосев) в экспериментах *in vivo* на мышах и крысах известными методами [38]. Полученные результаты сопоставлены с активностью известных высокоэффективных препаратов **11a** (X=Y=O) и **14** (препарат “анаксирон” фирмы «Хенкель АГ»). Соединения вводились внутривенно в виде водных растворов (**5,6**) или дисперсии extemporae в 10%-ном водном растворе поливинилпирролидона.

Установлено, что наибольший уровень активности проявляют соединения **5-7** (R = Me, Et) (табл. 1) [24-27]. Индексы торможения развития перевивных опухолей (I₁) на штаммах солидных опухолей достигают 67-99,7% при невысокой токсичности веществ: LD₁₀₀ мг/кг: **5a** – 240-300; **6a** – 640-880; **7** – 250-280; в то время как для анаксирона **14** – 60-80; **11a** (X=Y=O) – 250 (табл. 2). Заметим, что столь низкого уровня токсичности, как для соединений **6**, для водорастворимых полифункциональных оксиранов и других водорастворимых алкилирующих лекарственных препаратов раньше не наблюдалось.

Таблица 1. Сравнительная характеристика противоопухолевой активности синтезированных гетероциклических соединений с оксирановым и тирановым циклами **1-11, 14** и азиридин-содержащего препарата тиюТЭФа **15**

Штамм опухоли	Саркома Иенсена			Саркома М-1			Карциносаркома Уокера		
	Доза, мг/кг	I ₁ , %	K _p	Доза, мг/кг	I ₁ , %	K _p	Доза, мг/кг	I ₁ , %	K _p
1	35	0	+7	—	—	—	—	—	—
2a	80	47	–15	—	—	—	—	—	—
2b	65	56	+5	—	—	—	—	—	—
3	65	13	+3	—	—	—	—	—	—
4a	83	57	0	—	—	—	75	58	+7
4b	60	39	+11	—	—	—	—	—	—
5a	70	93	0	60	97	–6	60	99.7 ⁴⁾	–4
5b	13	94	—	21	67	—	50	83	–
6a	100	94	–7	120	72	+4	115	92	–2
6b	42	90	–5	50	51	0	75	98	–
7	30	74	+10	50	94	–7	50	98	–15
7	55	95	–10	—	—	—	—	—	—
8	85	–50	—	185	16	—	—	—	—
9	85	–60	—	150	28 ⁶⁾	—	—	—	—
11a	55	90	–17	50	75	0	50	79	–15
11b	30	3	–2	30	10	+1	—	—	—
14	15	63	–17	10	20	–13	15	59	–10
15⁷⁾	—	99	—	—	62	—	—	99.9	—

Штамм опухоли	Меланома В-16			Лейкемия Р-388 ²⁾		
	Доза, мг/кг	I ₁ , %	K _p	Доза, мг/кг	I ₁ , %	K _p
1	—	—	—	85	11	—
2a	—	—	—	—	—	—
2b	—	—	—	130	24	—
3	—	—	—	94	19 ³⁾	—
4a	—	—	—	—	—	—
4b	—	—	—	—	—	—
5a	70	94	–10	55	101	—
5b	50	84	—	40	126 ⁵⁾	—
6a	160	50	—	160	40	—
6b	60	50	—	160	120	—
7	—	—	—	60	63	—
7	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—
11a	—	—	—	60	39	—
11b	—	—	—	30	38	—
14	20	48	–8	20	60	—
15⁷⁾	—	45	—	—	—	—

Примечания. ¹⁾ Опыты проводили на штаммах мышей и крыс, везде I₁ – процент торможения опухолевого роста, кроме ²⁾; K_g – коэффициент роста животного; способ введения внутрибрюшинный, количество введений на солидных опухолях – 7, на лейкемиях – 5. ²⁾ I₁ – увеличение продолжительности жизни животных по сравнению с контрольными. ³⁾ На штамме опухоли Эрлиха; ⁴⁾ У части животных наблюдалась полная регрессия опухолевой ткани. ⁵⁾ На штамме лейкемии L₁₂₁₀; ⁶⁾ На штамме саркомы 180; ⁷⁾ Данные по противоопухолевой активности тиюТЭФа приведены согласно справочнику [39].

Средний уровень активности I_1 проявляют производные **2a,b** и **4** – 47-58% в дозах, в 10 раз меньших LD_{50} . Это указывает на возможный, значительно больший эффект при больших дозах. При этом активность диоксирана **2a** [$X = (CH_2)_4$] заметно меньше, чем серного аналога **2b** [$X = CH_2)_2S(CH_2)_2$] (I_1 равно 47% против 56% на штамме саркомы Иенсена), однако токсичность последнего более высока (LD_{50} равны 780 и 565 мг/кг соответственно для **2a** и **2b**). Самая низкая токсичность наблюдалась для диоксирана **4** (LD_{50} 985 мг/кг). Диоксираны **3, 8, 9** ($R = H, Me$) – почти неактивны или даже ускоряют развитие опухолей.

Таблица 2. Сравнительная характеристика токсичности синтезированных гетероциклических соединений с оксирановым и тирирановым циклами **1, 2, 4-9, 11, 14, 15**

Токсичность Соединение	LD_{100} , мг/кг		LD_{50} , мг/кг		MSD, мг/кг	
	мыши	крысы	мыши	крысы	мыши	крысы
1	–	–	350	–	–	–
2a	–	–	780	–	–	–
2b	–	–	565	–	–	–
4a	–	–	985	–	–	–
4b	–	–	–	–	123	–
5a	300	240	120	100	75	65
5b	–	–	85	–	55	–
6a	880	640	500	350	300	200
6b	–	–	380	–	170	–
7	280	–	–	–	80	60
8	290	–	190	–	–	–
9	–	–	–	–	200	–
11a	250	–	–	–	65	50
11b	–	–	–	–	48	–
14	80	60	35	23	25	13
15	30	20	18,2	8,4	4,0	2,5

Примечание. Данные по токсичности тиоТЭФ **15** приведены согласно справочнику [39]; MSD – максимальная переносимая доза.

Для соединений **5-7** найдена весьма высокая антилейкозная активность (средняя продолжительность жизни животных по сравнению с контролем: Т/С (%)– до 220-226% на штаммах лейкозов Р-388 и L_{1210}), которая существенно превосходит таковую для анаксирона **14** в тех же условиях. Выраженный антибластический эффект на упомянутых лейкозах обнаруживают также тирираны **11b,c** ($X = O, Y = S; X = Y = S$), в то время как они малоактивны на штаммах солидных опухолей.

Другие направления биологической активности синтетических гетероциклов с малыми циклами еще менее изучены, ввиду того, что они должны быть, как предполагается, высокотоксичными. Действительно, введение в структуру соединений оксиранового и тириранового циклов ведет к повышению токсичности соединений. Однако для определенных структур гетероциклического остова токсичность соединений может быть весьма низкой. По нашим данным значительное влияние здесь может оказывать также пиридиновый атом азота, что подтверждает пониженная токсичность соединений **2a,b, 4a, 5a,b, 6a,b**.

ПОА некоторых производных малых циклов (оксирана, тирирана, тиетана и селенетана) **10a,b, 11b,c, 12,13a-d** изучалась в экспериментах *in vitro* в Национальном институте рака (США, В. Нарайанан). Установлено, что уровень активности дитирирана **11c** значительно выше активности оксирано-тирирана **11b**. Этот эффект оказался весьма неожиданным, потому что, как было показано выше (в экспериментах *in vivo*), с заменой оксирановых циклов на тирирановый уровень активности должен снижаться. Отметим, что противоопухолевая и антиспиновая активности монотириранов **10a,b**, тиетанов **13a-d** и селенетана оказались низкими.

Весьма интересна также противовирусная активность некоторых диоксиранов (**6,7**) и оксирано-тирана **11b**, обнаруженная в исследованиях ВНИИгриппа (г. С.-Петербург, В.Г. Платонов). Уровень ее для соединений **11b** приближается к уровню ремантадина (на А-эмбрионах – 83% против 90% для ремантадина; на В-эмбрионах – 79% против 83% для ремантадина), а соединения **6b** и **7** – заметно менее активны (А – 28 и 50; В – 68 и 60% соответственно). Эти данные не коррелируют с низкой антиспиновой активностью соединения **11b**, что и подтверждает высокую избирательность действия этих веществ на вирусы различных видов.

1. В.Г. Дрюк, В.Г. Карцев, М.А. Войцеховская. *Оксираны – синтез и биологическая активность*. М.: Богородский печатник, 1999. 528 с.
2. D.J. Black, R.B. Livingston // *Drugs*, Vol. 39, 4, p. 489 (1990); Vol. 39, 5, p. 652 (1990).
3. Пат. 2168972 (Великобритания). С07D 501/34 / M.W.Foxton. Заявл. 2.11.84. Оpubл. 2.07.86.
4. K. Hirota, Y. Kitado, T. Tomishi // *J. Chem. Soc. Per. Trans. I*, №8, p. 2233 (1988).
5. а) *Проспидин - новое противоопухолевое средство* / под ред. В.А. Чернова. Вып. 3. М.: ВНИХФИ. 1973. 242 с. б) *Итоги науки и техники. Сер. онкология. Т. 12. Химиотерапия злокачественных новообразований*. М.: Медицина, 1982. С. 26. в) Чернов В.А. // *Труды ВНИИ хим.-фарм. института*. Вып. 3. М.: ВНИХФИ, 1973. С. 9.
6. Пат. 0033503 EP, C07D 405/06 / H. Fischer, H. Moller, M. Budnowski, et al. Заявл. 26.01.81; Оpubл. 12.08.81.
7. Пат. 2907349 ФРГ, A61K 31/53. Заявл. 24.02.79; Оpubл. 16.09.82.
8. Пат. 0046243 EP, A61 K 31/53 / U. Zeidler, H. Fischer, B. Hase, et al. Заявл. 06.08.81; Оpubл. 11.07.84.
9. Пат. 976849 СССР, C07D 251/34 / Г. Фишер, М. Будновски, У. Цейдлер. Заявл. 3.10.80; Оpubл. 23.11.82.
10. Пат. 3003357 ФРГ, A61K 31/415 / M. Budnowski, H. Fischer. Заявл. 31.01.80; Оpubл. 6.08.81.
11. Пат. 3003404 ФРГ, A61K 31/415 / H. Fischer, H. Moller. Заявл. 31.01.80; Оpubл. 6.08.81.
12. Пат. 3003356 ФРГ, C07D 487/04. Заявл. 31.01.80; Оpubл. 6.08.81.
13. Пат. 0071903 ЕПВ, C07D 475/00 / H. Moller, B. Hase, G. Konrad, et al. Заявл. 30.07.82; Оpubл. 16.02.83.
14. Пат. 3131365 ФРГ, C07D 487/04. Заявл. 7.08.81; Оpubл. 24.02.83.
15. Пат. 0056962 EP, C07D 405/06 / H. Fischer, D. Hase, H. Moller, et al. Заявл. 16.01.82; Оpubл. 2.10.85.
16. Пат. 3102373 ФРГ, C07D 405/14 / H. Fischer, D. Hase, H. Moller, et al. Заявл. 24.01.81; Оpubл. 26.08.82.
17. Пат. 3403511 ФРГ, C07D 405/14 / H. Moller. Заявл. 2.02.84; Оpubл. 8.08.85.
18. Пат. 3514455 ФРГ, C07D 303/36 / H. Moller. Заявл. 22.04.85; Оpubл. 23.10.86.
19. Пат. 3634745 ФРГ, A61K 31/665 / H. Moller. Заявл. 11.10.86; Оpubл. 21.04.88.
20. А.с. 1194863 СССР, C07D 303/16 / И. Элекеш, Л. Иниститорши и др. Заявл. 18.05.82. Оpubл. 30.11.85.
21. Н.И. Коротких, О.П. Швайка // *ЖорХ.*, т.32, в. 7, с. 1076 (1996).
22. Н.И. Коротких, Г.А. Лосев, В.Ф. Липницкий, А.С. Соколова, В.В. Калистратов, О.П. Швайка // *Хим.-фарм. журн.*, № 1, с. 51 (1993).
23. Н.И. Коротких, В.Н. Артемов, О.П. Швайка // *Докл. АН СССР*, т. 290, № 3, с. 624 (1986).
24. А.с.1651525 СССР, C07D 249/08 / Г.А. Лосев, Н.И. Коротких, В.А. Чернов и др. Заявл. 30.10.89; Зарегистр. 22.01.91.
25. А.с. 1658606 СССР, C07D 249/08 / Г.А. Лосев, Н.И. Коротких, В.А. Чернов и др. Заявл. 30.10.89; Зарегистр. 22.02.91.
26. А.с. 1547277 СССР, C07D 405/06 / Н.И. Коротких, Г.А. Лосев, В.А. Чернов, О.П. Швайка. Заявл. 1.07.88; Зарегистр. 1.11.89.
27. М.І. Короткіх, Г.О. Лосев, О.Ф. Асланов, О.П. Швайка // *Наукові основи розробки лікарських препаратів*. Харків: Основа. 1998. С. 464-468.
28. Н.И. Коротких // *ЖорХ.*, т.25, вып.7, с. 1533 (1989).
29. О.П. Швайка, Н.И. Коротких, А.Ф. Асланов // *Докл. АН УССР. Сер. Б*, № 2, с.59 (1989).

30. Н.И. Коротких, А.Ф. Асланов, О.П. Швайка // *Химия гетероцикл. соед.*, № 6, с. 855 (1990).
31. Н.И. Коротких, А.Ф. Асланов, Г.Ф. Раенко // *ЖорХ.*, т. 31, в. 5, с. 779 (1995).
32. Н.И. Коротких, А.Ф. Асланов, Г.Ф. Раенко, О.П.Швайка // *ЖорХ.*, т. 35, в.5, с. 752 (1999).
33. Н.И. Коротких, А.Ф. Асланов, О.П. Швайка // *ЖорХ.*, т. 27, в. 8, с. 1761 (1990).
34. А.с. СССР 1574599, 1574600, СО7D 405/06 / Н.И. Коротких, А.Ф. Асланов, О.П. Швайка. 1990.
35. О.П. Швайка, Н.И. Коротких, А.Ф. Асланов // *Докл. АН УССР*, № 4, с.112 (1991) .
36. Н.И. Коротких, Г.Ф. Раенко, А.Ф. Асланов // *ЖорХ.*, т. 32, в. 4, с. 632 (1996) .
37. Н.И. Коротких // *РХЖ*, № 1, С. 138 (1999).
38. В.А. Чернов // *Методы экспериментальной химиотерапии*. М.: Медицина, 1971, с. 357-403.
В.А. Чернов // *Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США*. М.: Медицина, 1980, с. 295.
39. Л.Д. Проценко, З.П. Булкина. *Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов*. Киев: Наукова думка, 1985, с. 117-124.

Бис-гетероциклизация при взаимодействии гидразидов кислот с этоксиметиленовыми производными гетероциклических о-аминонитрилов и родственные реакции

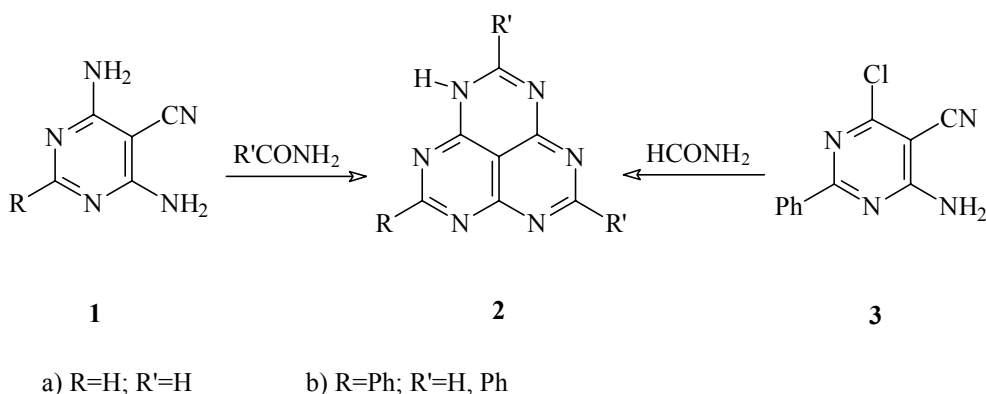
Красников В.В., Мильгизина Г.Р., Тюрин Р.В., Миняева Л.Г., Межеричский В.В.

НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета
344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2

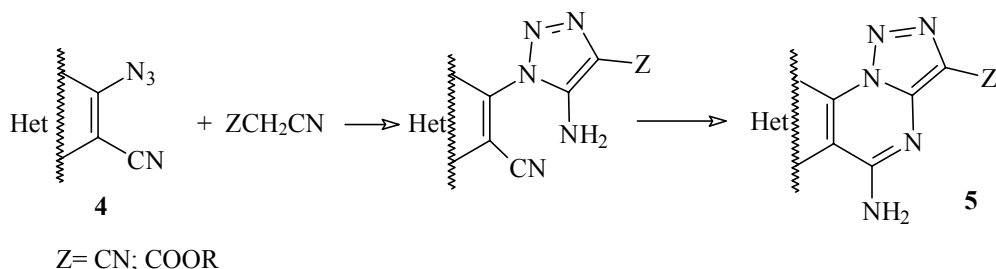
Бис-гетероциклизация, т.е. одновременное или последовательное замыкание двух гетероциклов в одной реакции - явление достаточно редко встречающееся. В химии гетероциклических о-аминонитрилов, успехи которой в значительной мере отражены в обзорах [1-3], известно лишь несколько примеров бис-гетероциклизации.

Взаимодействие 2-R-4,6-диамино-5-цианопиримидина **1** с формамидом, а также с бензамидом ведет к замыканию двух новых пиримидиновых колец с образованием производных 1H-1,3,4,6,7,9-гексазафеналена **2**.

К аналогичному результату приводит взаимодействие 2-фенил-4-амино-5-циано-6-хлорпиримидина **3** с формамидом [4]:

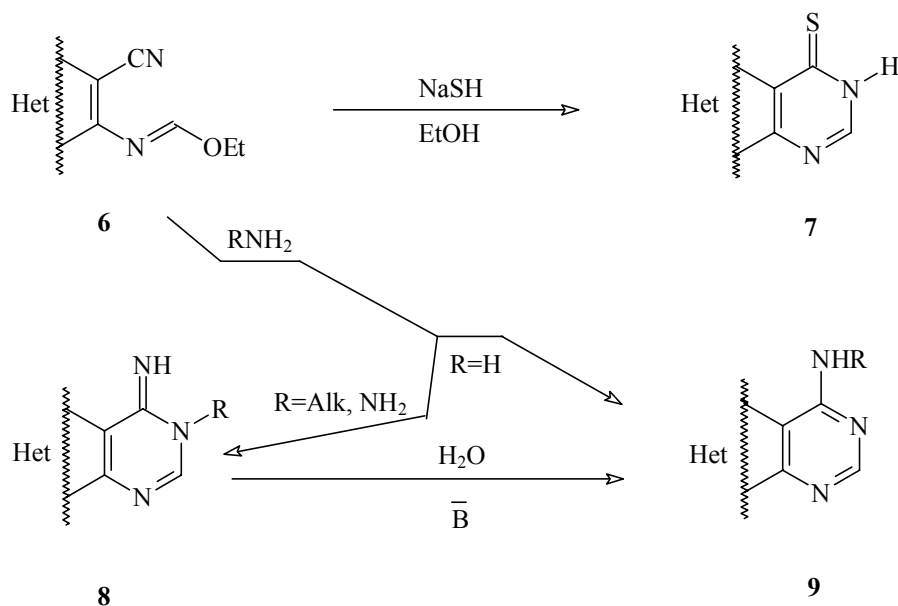


Двойная гетероциклизация с образованием 5-амино-1,2,3-триазоло[1,5-а] пиримидинов **5** происходит при взаимодействии вицинальных цианоазидов **4** (производных ароматических углеводородов [5]), тиофенов [6], пиразолов [7] и 1,2,3-триазолов [8] с метиленактивными нитрилами в присутствии оснований:

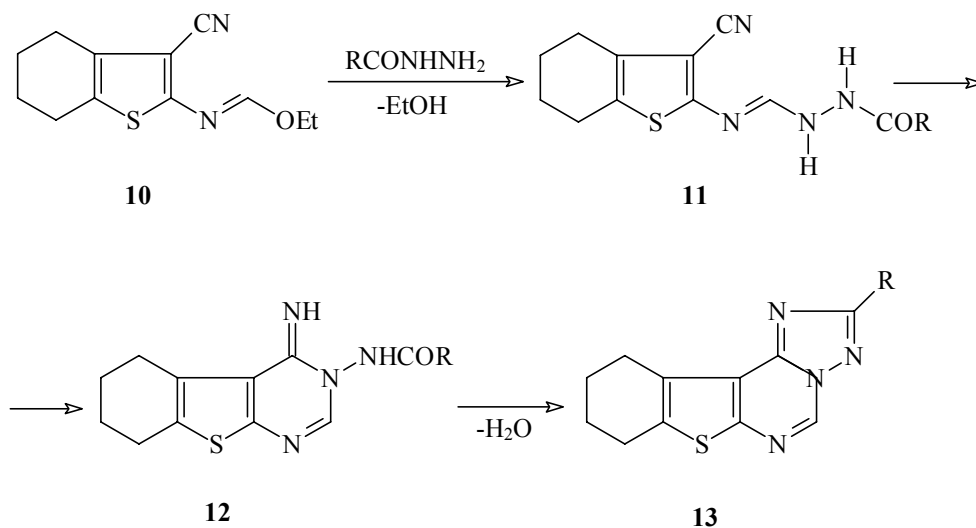


Объектом наших исследований являются этоксиметиленовые производные о-аминонитрилов **6**, широко используемые в синтезе пиримидиновых производных. Известно, в частности, что при действии гидросульфида натрия на этоксиметиленовые производные **6** образуются 4-(3H)-пиримидинтионы **7** [9,10], а реакция соединений **6** с аммиаком, первичными

алифатическими аминами и гидразингидратом приводит к производным 4-аминопиридина **8** и **9** [11-15]:



Мы изучили взаимодействие этоксиметиленовых производных некоторых гетероциклических о-аминонитрилов с гидразидами кислот. Оказалось, что в случае этоксиметиленовых производных 2-амино-3-цианотиофенов происходит последовательная пристройка к тиофеновому кольцу пиридинового и 1,2,4-триазольного гетероциклов, например:

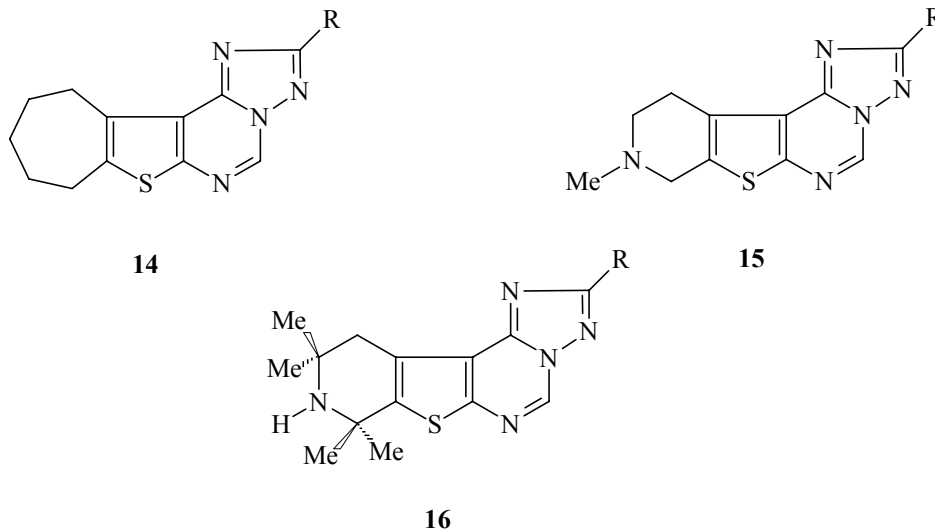


$\text{R} = \text{Ar}, \text{Het}, \text{CH}_2\text{Ar}, \text{CH}_2\text{OAr}, \text{CH}_2\text{SHet}, \text{CH}_2\text{ON}=\text{CR}'\text{Ar}, \text{R}'=\text{H}, \text{CH}_3; \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}''\text{R}'''$,

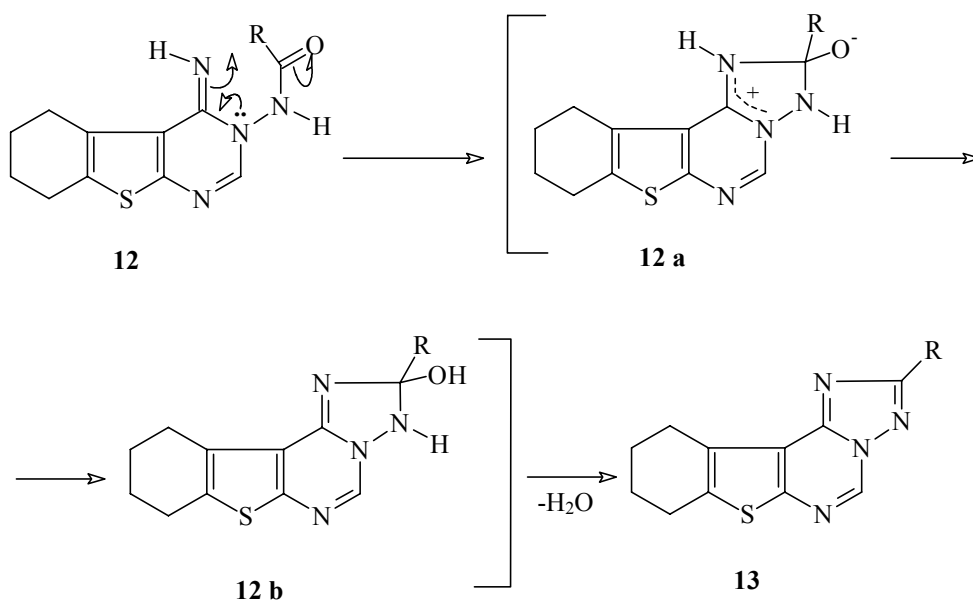
Наилучшими условиями проведения данной реакции является непродолжительное (1-2 часа) кипячение эквимольных количеств этоксиметиленового производного **10** и гидразида в хлорбензоле, толуоле или бутаноле (в зависимости от растворимости исходного гидразида). При проведении реакции в бензоле выходы соединения **13** снижаются. В метаноле также образуется в основном продукт **13**, но удалось выделить и охарактеризовать незначительное количество

пиримидинимина **12** ($R = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$). Соединение **11** выделить из реакционной смеси не удалось. В целом строение гидразида мало сказывается на выходах соединения **13**, которые составляют 40-80%.

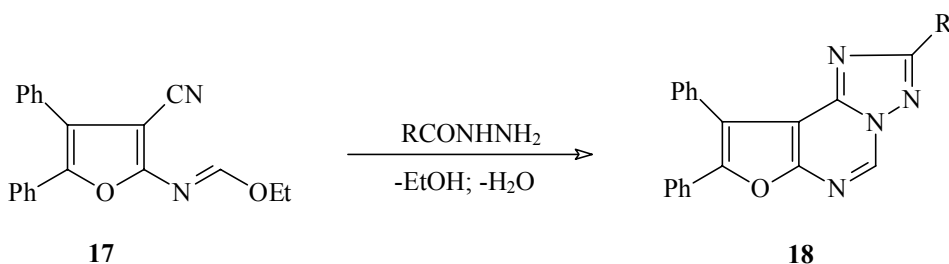
Аналогично из соответствующих этоксиметиленовых производных получены соединения **14**, **15** и **16**:



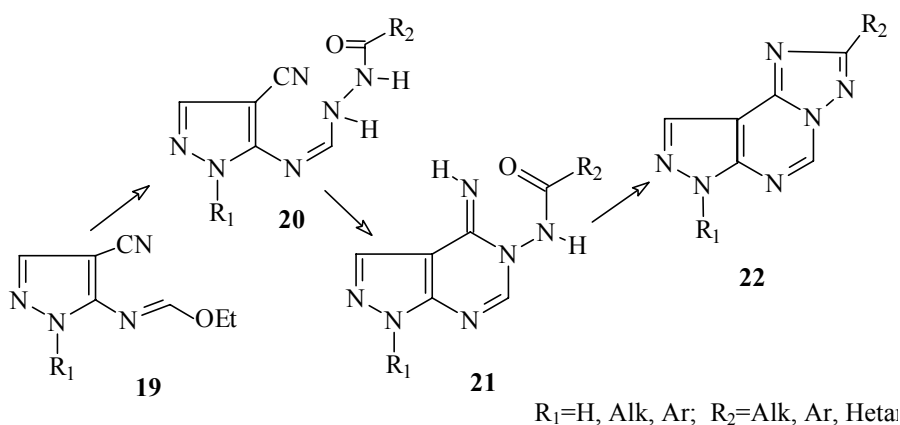
Легкость протекания бис-гетероциклизации обусловлена следующим. Исходные гидразиды, являясь амбидентными соединениями, имеют активную высокоосновную аминогруппу, что способствует конденсации с образованием соединений **11** и последующей циклизацией в иминопиримидин **12**. При этом возрастает электрофильность атома углерода СО-группы, так как атом N гидразидного фрагмента в соединении **12** входит в электроноакцепторный иминопиримидиновый цикл. Кроме того, наличие в соединении **12** sp^3 -гибридизованного атома N рядом с иминогруппой повышает нуклеофильность атома N иминогруппы. Все это облегчает циклизацию соединения **12** с образованием интермедиата **12a**, а затем, вследствие переноса протона, интермедиата **12b**, дегидратация которого приводит к соединению **13**:



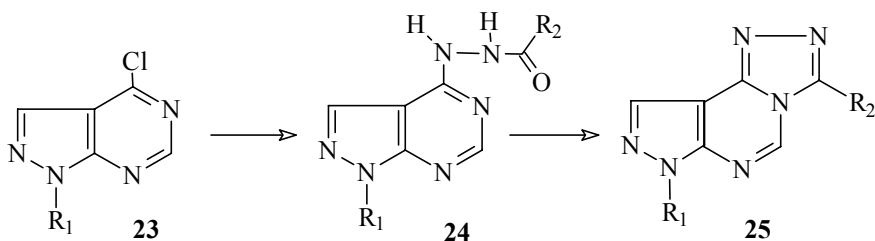
При взаимодействии гидразидов кислот с этоксиметиленовым производным 2-амино-3-циано-4,5-дифенилфурана **17** в тех же условиях с высокими выходами образуются продукты бис-гетероциклизации **18**:



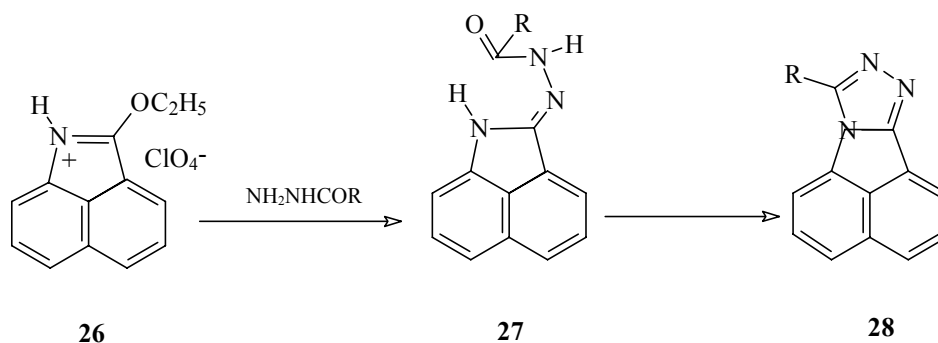
Этоксиметиленовые производные 5-амино-4-цианопиразолов **19** взаимодействуют с гидразидами кислот с образованием пиразолопиримидотриазолов **22** лишь в жестких условиях (200°C, без растворителя); взаимодействие при более низких температурах позволяет выделить промежуточные продукты данной реакции **20** и **21**:



Амбидентность гидразидов кислот проявляется и в других изученных нами реакциях, приводящих к аннелированию триазольного цикла. Так, при взаимодействии хлорзамещенных пиразолпиримидинов **23** с гидразидами кислот образуются соединения **24**, термическая циклизация которых приводит к пиразолопиримидотриазолам **25**, которые изомерны триазолам **22**:



Нами обнаружено, что ацилгидразоны **27**, образующиеся при взаимодействии перхлората 2-этоксibenз-[cd]индолия **26** с гидразидами кислот, также термически дегидратируются с образованием триазолобенз-[cd]индолов **28**:



Все вышеприведенные реакции с участием гидразидов кислот существенно расширяют возможности синтеза полигетероциклических систем - потенциально биологически активных соединений.

1. E.C. Taylor, A. McKillop. *The Chemistry of cyclic enaminonitriles and o-aminonitriles*. New York ats. Intresci. publ., 1970, 415 p.
2. Ф.С. Бабичев, Ю.А. Шаранин, В.К. Промоненков и др. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп*. Киев: Наукова думка, 1987, 240 с.
3. Ф.С. Бабичев, Ю.А. Шаранин, В.П. Литвинов и др. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и СН-, ОН- и SH-групп*. Киев: Наукова думка, 1985, 200 с.
4. E.C. Taylor, A. McKillop. *The Chemistry of cyclic enaminonitriles and o-aminonitriles*. New York ats. Intresci. publ., 1970, p. 271.
5. D.R. Sutherland, G. Tennant. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, Pt. I (4), 534 (1974).
6. C. Westerlund. *J. Heterocycl. Chem.*, **17** (8), 1765 (1980).
7. M.A. Khan, A.C.C. Freitas. *ibid.*, **17** (7) 1603 (1980).
8. G. L'abbe, F. Godts, S. Toppet. *Bull. Soc. chim. belg.*, **94** (7) 441 (1985).
9. E.C. Taylor, S. Vromen, A. McKillop, R.V. Ravindranathan. *Angew. Chem.*, **78**, 332 (1966).
10. E.C. Taylor, A. McKillop, S. Vromen. *Tetrahedron*, **23**, 885 (1967).
11. Ю.Н. Булычев, И.А. Корбух, М.Н. Преображенская. *ХГС*, 1682 (1982).
12. A.R. Earl, J.R. Pugmire, R.G. Revankar et.al. *J. Org. Chem.*, **40** (12) 1822 (1975).
13. A. Singh, A.S. Uppal. *Indian J. Chem.*, B, **14** (9) 728 (1976).
14. S. Marchalin, J. Kuthan. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **49** (10) 2309 (1984).
15. T.E. Snider, K.D. Berlin. *J. Org. Chem.*, **38** (9) 1657 (1973).

Реакции аминотетилирования 5-замещенных барбитуровых кислот. Синтез и строение оснований Манниха с фрагментами алкалоидов цитизина и сальсолидина

Краснов К.А.¹, Горовой А.С.¹, Карцев В.Г.²

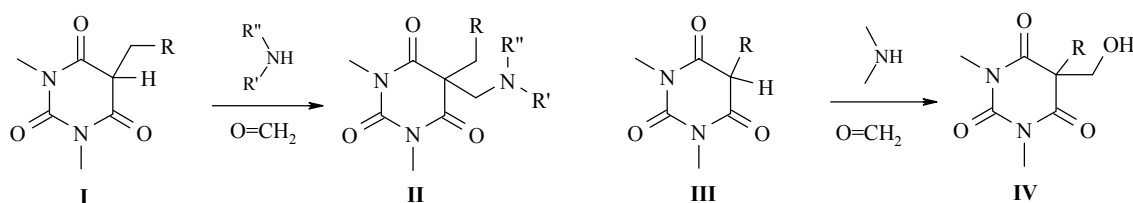
¹Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

²InterBioScreen
121019, Москва, а/я 218

Как известно из литературы, 5-алкилбарбитуровые кислоты при обработке формальдегидом и вторичными аминами в спиртовых растворах вступают в реакцию Манниха с образованием С- или N-аминотетилпроизводных [1-3]. Среди оснований Манниха этого ряда обнаружены вещества с выраженными противовоспалительными, анальгетическими свойствами [2-4], а также спазмолитики и регуляторы ЦНС [5].

При этом особенности механизмов реакций аминотетилирования барбитуровых кислот, проблемы взаимосвязи их строения и реакционной способности до настоящего времени оставались практически нерассмотренными.

В настоящей работе мы изучили влияние строения заместителя при атоме С⁵ в производных барбитуровой кислоты, с одной стороны, и с другой стороны, строения вторичного амина на протекание реакций аминотетилирования.



Реакции проводили, прибавляя раствор формальдегида к водному или водно-спиртовому раствору соли, полученной из соответствующих 5-замещенной барбитуровой кислоты и вторичного амина. В этих условиях диметил-, диэтиламмониевые и пиперидиниевые соли 5-арилметил-1,3-диметилбарбитуровых кислот (I, R = Ph, C₆H₄-F(p), C₆H₄-Cl(o,p), C₆H₄-NO₂(p), C₆H₄-OCH₃(o,m,p), C₆H₄-O(CH₂)₃CH₃(o,p), пиперонил, α-нафтил, 9-антрил, 2-тиенил) образовывали соответствующие 5-аминотетилпроизводные (II) с выходом 90-95%. При комнатной температуре процессы завершались за несколько минут, т.е. значительно быстрее, чем для описанных в литературе примеров реакции Манниха [6]. Единственным исключением в ряду 5-бензилбарбитуровых кислот оказалось 5-о-нитробензилпроизводное (I, R = C₆H₄-NO₂(o)), которое практически не вступало в реакцию.

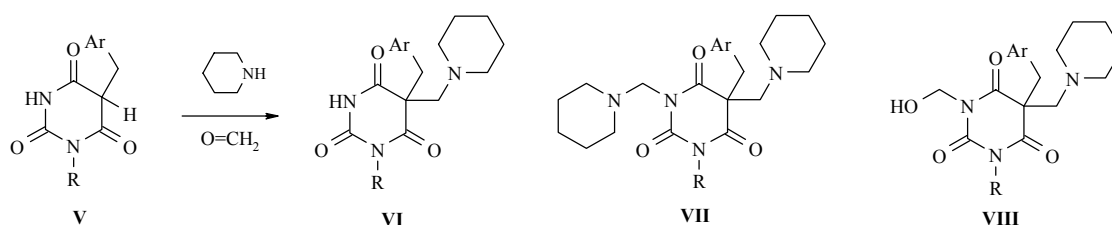
Кинетику реакций исследовали на примере аминотетилирования 5-бензил-1,3-диметилбарбитуровой кислоты (I, R = Ph) в воде (см. эксп. часть). При концентрации каждого из реагентов по 1·10⁻³ М взаимодействие субстрата с системой Me₂NH-CH₂O при 18°C протекало на 50% за 15 секунд. Пиперидин в этих условиях реагировал в 1,6 раз быстрее.

В диапазоне концентраций (0,5-5,0)·10⁻³ М скорость реакции подчинялась уравнению первого порядка, что, вероятнее всего, объясняется наличием лимитирующей стадии, связанной с образованием имидиниевого катиона ⁺CH₂=NR₂ (интермедиата реакции Манниха [7]), содержание

которого в реакционной смеси может в данных условиях практически не зависеть от концентрации исходных реагентов.

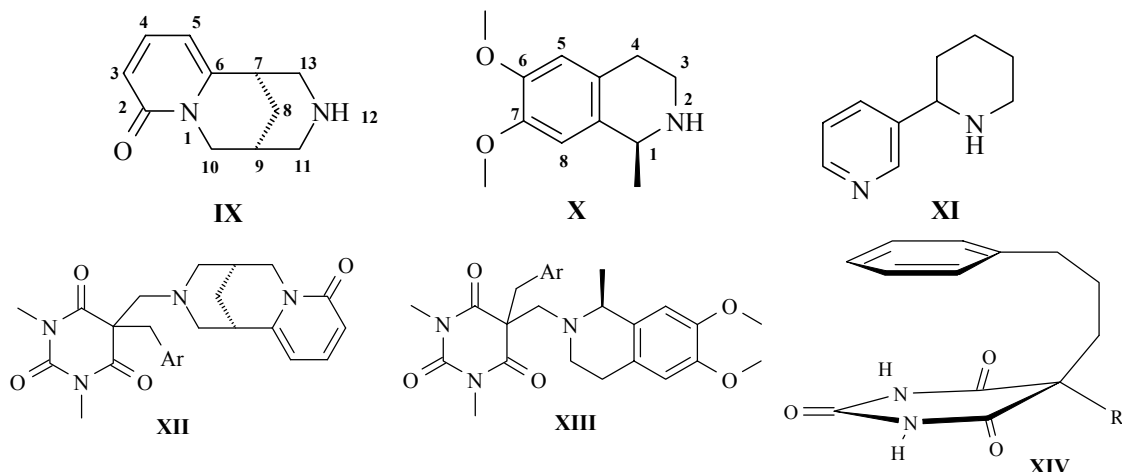
Высокую реакционную способность 5-арилметил-1,3-диметилбарбитуровых кислот (I) в реакции Манниха можно объяснить тем, что эти достаточно сильные СН-кислоты (pK_a 3.7-4.0 [8]) в данных условиях находятся полностью в виде анионов, которые взаимодействуют с имидиниевым катионом практически без активационного барьера.

При обработке 5-алкил-1,3-диметилбарбитуровых кислот (I, $R = Me, n-C_5H_{11}$) пиперидином и формальдегидом нам также удалось получить соответствующие 5-пиперидино-метилпроизводные. Однако 5-циклогексил- и 5-дифенилметил-1,3-диметилбарбитуровая кислоты (III, $R = C_6H_{11}$ -цикло; $CHPh_2$) в стандартных условиях (см. экспериментальную часть) в реакцию аминотетилирования не вступали, а в более жестких - взаимодействовали с формальдегидом с образованием 5-оксиметилбарбитуровых кислот (IV). Низкую реакционную способность этих соединений можно объяснить стерическим экранированием реакционного центра C^5 . Также не вступала в реакции Манниха 5-хлор-1,3-диметилбарбитуровая кислота (III, $R = Cl$), которая в этих условиях разлагалась.



Для 1,5-дизамещенных барбитуровых кислот (V), имеющих два конкурирующих нуклеофильных центра, можно было ожидать образования в реакции Манниха как C-, так и N-аминометилпроизводных. Мы установили, что при взаимодействии 5-арилметилзамещенных 1-алкилбарбитуровых кислот (V, $R = CH_2CH=CH_2, CH_2Ph, Ph$; $R^1 = CH_2Ar$) с эквимольными количествами пиперидина и формальдегида реакция протекала только по атому углерода C^5 , однако образующиеся при этом 5-пиперидинометилпроизводные (VI) были, как правило, загрязнены исходным компонентом V; общий выход составлял 50-70% от теории. Увеличение относительного количества пиперидина и формальдегида повышало общий выход, однако приводило к протеканию реакций аминотетилирования и оксиметилирования по атому азота с образованием заметных количеств (10-20%) побочных продуктов (VII) и (VIII). Мы показали, что селективность реакции зависит от pH раствора: наилучшие выходы 5-аминометилпроизводных VI удалось получить, проводя аминотетилирование в диапазоне pH 6,5-7,0. Этот факт можно объяснить исходя из кислотно-основных свойств реагирующих соединений. Известно, что депротонирование NH-групп начинается при pH 7,5 и выше для 5,5-диалкилбарбитуратов и свыше 11 для 5-моноалкилпроизводных этого ряда [9], тогда как более сильные СН-кислоты V уже при pH 5-6 находятся полностью в реакционноспособной анионной форме (см. выше). Таким образом, снижение основности среды в пределах pH 6-8 должно резко снижать скорость аминотетилирования по атому азота, не влияя на активность углеродного нуклеофила.

Ранее [10] мы установили, что алкалоид цитизин (IX), являющийся хиральным вторичным амином, взаимодействует с 5-арилметил-1,3-диметилбарбитуровыми кислотами I и формальдегидом, образуя 5-цитизилметилпроизводные (XII). В настоящей работе мы расширили круг исследованных алкалоидов. Из сальсолидина (X) и замещенных барбитуровых кислот были получены соответствующие основания Манниха (XIII), тогда как алкалоид анабазин (XI) в аналогичные реакции не вступал.



Спектры ЯМР ^1H 5-цитизилметил- (XII) и 5-сальсолидилметилпроизводных (XIII) 1,3-диметилбарбитуровых кислот свидетельствовали о необычном пространственном строении этих соединений. В симметричном пиримидиновом цикле метильные группы при атомах азота были неэквивалентны, причем взаимная разница между химическими сдвигами N^1CH_3 и N^3CH_3 -групп в спектрах ЯМР ^1H производных цитизина доходила до 0.40 м.д. (табл. 1), для аналогичных производных сальсолидина (табл. 2) подобные сигналы находились в более узком интервале, различаясь на 0,07-0,09 м.д.

Таблица 1. Химические сдвиги (σ , м.д.) и константы спин-спинового взаимодействия (J , Hz) некоторых 5-цитизилметил- (XII) и 5-пиперидинометилпроизводных (II) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты в спектрах ЯМР ^1H в CDCl_3

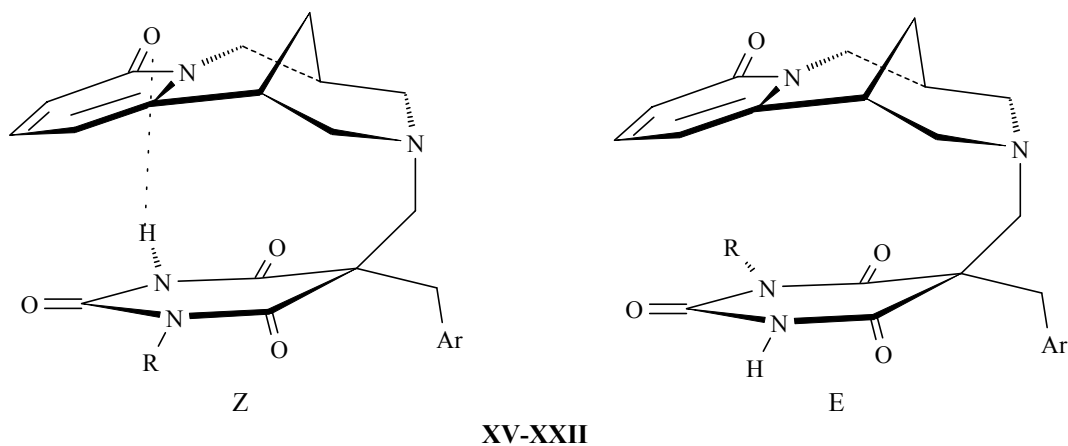
Соединение	N^1CH_3	N^3CH_3	C^8H_2 м	C^9H с(уш)	C^{10}H_2 м	C^5H д J 6,5	C^3H д J 9.0	C^4H дд	Ароматические протоны	Другие протоны
XII R= Ph	2.76	3.02	1.70	2.28	3.70	5.74	6.20	7.15	6.79-7.22 м (5H)	2.60-3.12 (9H)
XII R= $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl(p)}$	2.83	3.08	1.70	2.29	3.70	5.77	6.28	7.14	6.77м, 2H; 7.10м, 2H	2.54-3.16 (9H)
XII R= $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{(p)}$	2.81	3.07	1.75	2.30	3.75	5.75	6.30	7.15	7.01д(2H); 7.99д(2H)	2.70-3.17(9H)
XII R= $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe(p)}$	2.77	3.04	1.65	2.30	3.72	5.70	6.21	7.10	6.65м(4H)	2.60-3.15(9H); 3.70с(3H)
XII R= 9-Антрил	2.00	2.40	1.68	2.23	3.65	5.67	6.01	6.93	7.41м(4H); 7.93м(4H); 8.28с(1H)	2.85-3.34(9H)
XII R= 2-Фурил	2.90	3.14	1.69	2.28	3.72	5.80	6.14	7.17	5.87т, 1H; 6.13д, 1H; 7.12 д, 1H	2.52-3.10(9H)
XII R= 2-Тиенил	2.90	3.10	1.68	2.30	3.81	5.79	6.31	7.20	6.33д(1H); 6.60д+д (1H); 6.81д(1H)	2.88-3.25(9H)
II R= Ph	3.15	(6H)	—	—	—	—	—	—	7.02-7.16м, 5H	1.30м, 6H; 2.36м, 4H; 3.06с, 2H; 3.13с, 2H

Таблица 2. Данные спектров ЯМР ^1H некоторых 5-сальсолидинометилпроизводных (XIII) и (XXIII) в CDCl_3

Соединение	N^1CH_3	N^3CH_3	C^1CH_3 д J 6.5	C^1H кв J 6.5	$\text{O}^6\text{CH}_3 + \text{O}^7\text{CH}_3$	$\text{C}^5\text{H} \text{ C}^8\text{H}$	Другие аромати- ческие протоны	Другие протоны
XIII R= Ph	3.10	3.18	1.18	3.61	3.86 (6H)	6.43 6.50	6.98-7.22 (5H)	2.32-3.55м (8H)
XIII R= $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe(p)}$	3.12	3.19	1.17	3.59	3.81 (6H)	6.43 6.49	6.70м,2H; 6.92м,2H	2.35-3.46м (8H); 3.73 (OCH_3)
XIII R= $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br(p)}$	3.14	3.22	1.19	3.54	3.81 (6H)	6.42 6.50	6.92м,2H; 7.30м,2H	2.31-3.45м (8H)
XIII R= α -Нафтил	2.86	2.95	1.19	3.58	3.83 (6H)	6.46 6.53	7.13-7.98м (7H)	2.33-3.40м (8H)
XXIII (Z/E = 50/50)	–	–	1.26 (Z) 1.31 (E)	3.50 (Z) 3.54 (E)	3.81 (6H) Z+E	6.45Z 6.53Z 6.47E 6.54E	6.67-7.45м (9H)	2.41-3.33м (8H); 3.78с(3H) Z + E

Столь значительную магнитную неэквивалентность N^1 - и N^3CH_3 -групп можно объяснить пространственным сближением пиримидинового цикла с ассиметричным алкалоидным фрагментом, что согласуется с данными по стереохимии родственных систем. Действительно, для 5,5-диалкилбарбитуровых кислот, имеющих арильный заместитель, соединенный с пиримидиновым циклом через достаточно длинную цепочку метиленовых звеньев (как, например, в 5-/3-фенилпропил/барбитуратах), характерно образование устойчивой конформации “сэндвичего” типа (XIV) с параллельным расположением плоскости фенильного кольца над пиримидиновым циклом [11].

Обработкой 5-п-метоксибензил-1-аллилбарбитуровой кислоты цитизинном в присутствии формальдегида мы получили 5-цитизилметил-5-п-метоксибензил-1-аллилбарбитуровую кислоту (XV) и исследовали ее строение методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .



R= $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, Ar= $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3(\text{p})$ XV; R= Ph, Ar= $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3(\text{p})$ XVI; Ar= $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3(\text{o})$ XVII;
Ar= 3,4- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ XVIII; Ar= 2-Тиенил XIX; R= CH_2Ph , Ar= $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3(\text{p})$ XX;
Ar= 2-Тиенил XXI, Ar= $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH(p)}$ XXII

Рис. 1

Соединение XV состояло из двух диастереоизомеров (Z) и (E) за счет ассимметрического атома углерода C⁵ (рис. 1).

Из-за особенностей пространственного строения (образования конформаций “сэндвичего” типа) диастереоизомеры различались по спектральным характеристикам, поэтому в спектрах ЯМР соединения (XV) присутствовал выраженный двойной набор сигналов (табл. 3).

Интересно отметить, что в спектре ЯМР ¹H в CDCl₃ пиримидиновому NH-протону одного из стереомеров (XV, E) соответствовал синглет при 7.85 м.д., тогда как NH-сигнал второго стереомера (XV, Z) обнаруживался при 9.39 м.д. (табл. 3). В растворе ДМСО взаимное различие между NH-сигналами стереомеров было значительно меньше. Мы полагаем, что подобные различия могут быть вызваны наличием в Z-изомере внутримолекулярной водородной связи между пиримидиновым NH-протоном и карбонильным кислородом цитизинового фрагмента и отсутствием таковой в E-изомере.

По данным спектров ЯМР ¹H соединения XV, процентное соотношение стереоизомеров в смеси составляло 70:30 в пользу Z-изомера. Методом динамической ЯМР ¹H спектроскопии в интервале от 20 до 90°C мы показали, что взаимопревращений между Z- и E-изомером не происходит. Поэтому данное соотношение стереоизомеров свидетельствовало о стереоселективности реакции Манниха, протекающей при образовании соединения XV.

Таблица 3. Данные спектров ЯМР ¹H в CDCl₃ и соотношение Z/E диастереомеров для некоторых 5-цитизилметил-1,5-дизамещенных барбитуровых кислот (XV-XXII)

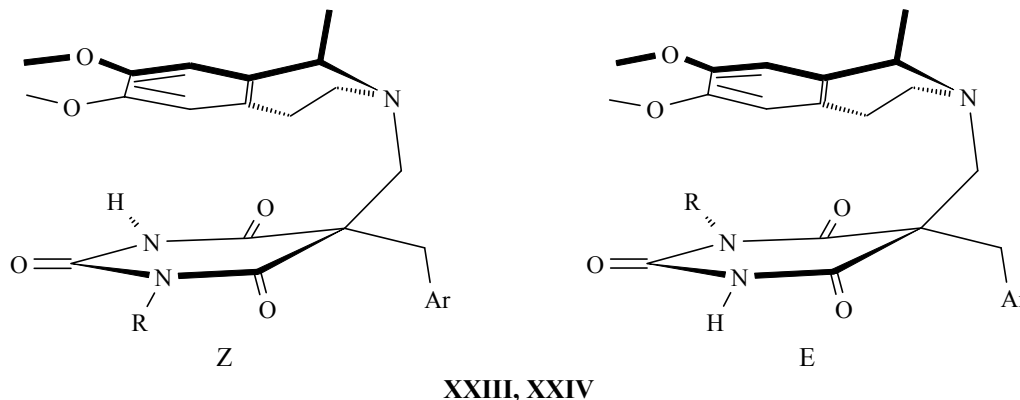
Соединение	Соотношение Z/E	NH	C ⁸ H ₂ м	C ⁹ H с(уш)	C ⁵ H д J 6,5	C ³ H д J 9.0	Ароматические протоны	Другие протоны
XV	70/30	9.17 Z 7.43 E	1.71 Z+E	2.32 Z+E	5.82 Z 5.89 E	6.35 Z 6.37 E	6.62м,2H; 6.80м,2H; 7.24м,1H	2.57-4.05 м, 16H; 4.96-5.57 м, 3H, CH=CH ₂ (Z+E)
XVI	65/35	9.40 Z 8.10 E	1.77 Z+E	2.35 Z+E	6.02 Z 5.99 E	6.33 Z 6.37 E	6.55-7.36м, 10H	2.59-3.30 м, 9H; 3.74+3.76 с+с, OCH ₃ (Z+E); 3.80-4.06 м, 2H
XVII	67/33	9.38 Z 7.78 E	1.80 Z+E	2.35 Z 2.30 E	6.20 Z 5.80 E	6.35 Z 6.40 E	6.25м, 1H; 6.85м, 4H; 7.25-7.40 м,4H	2.59-4.10 м, 14H
XVIII	76/24	9.90 Z 8.53 E	1.78 Z+E	2.36 Z+E	6.02 Z 5.99 E	6.34 Z+E	6.47-7.42 м, 9H	2.61-3.27 м, 9H; 3.65-4.04 м, 8H
XIX	64/36	9.49 Z 7.81 E	1.78 Z+E	2.38 Z+E	6.03 Z 5.99 E	6.34 Z 6.40 E	6.63-7.46 м, 9H	2.64-4.04 м, 11H
XX	72/28	9.47 Z 7.83 E	1.67 Z+E	2.31 Z 2.24 E	5.86 Z 5.94 E	6.25 Z 6.16 E	6.30-7.24 м, 10H	2.52-3.16 м, 9H; 3.63-3.95, 5H; 4.45-4.62 м, 2H
XXI	66/34	9.55 Z 8.47 E	1.69 Z+E	2.30 Z 2.23 E	5.94 Z+E	6.19 Z+E	6.33-7.29 м, 9H	2.49-3.27 м, 9H; 3.70-3.94 м, 2H; 4.60 кв+4.87кв, 2H (Z+E)
XXII*	45/55	10.94E 11.22Z	1.69 Z+E	2.30 Z + E	5.65 Z 5.87 E	6.12 Z+ E	6.22-6.43 м, 5H; 6.95-7.20 м, 3H	2.50-3.67 м, 11H; 4.42 кв+4.64кв, 2H (Z+E); 8.89+8.90 с+с, 1H (OH, Z+E)

*Спектр образца снят в растворе CDCl₃ с добавкой 10% DMSO-d₆.

Другие 5-цитизилметилпроизводные (XVI-XXII), полученные аминотетилированием 5-арилметил-1-алкилбарбитуровых кислот цитизином IX, также представляли собой пары диастерео-

изомеров, количественное соотношение которых было установлено по данным спектров ЯМР ^1H (табл. 3). Все соединения этого ряда, за исключением (XXII), содержали преимущественно Z-изомеры, отличительным признаком которых было наличие “слабополюного” NH-протона в спектрах ЯМР ^1H .

5-Сальсолидилметилпроизводные (XXIII, XXIV), синтезированные из соответствующих 1,5-дизамещенных барбитуровых кислот и сальсолидина (X), были получены также в виде диастереомерных пар, которые в отличие от цитизиновых аналогов содержали изомеры в эквимольном соотношении (рис. 2).



$\text{R}=\text{Ph}$, $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3(\text{p})$ XXIII; $\text{Ar}=\text{3,4-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ XXIV

Рис. 2

Стереоселективность аминометилирования кислот V цитизином, как и многие другие особенности реакций Манниха, по нашему мнению, можно объяснить геометрией переходного состояния, изображенной на рис. 3.

Согласно этому предположению атака имидиниевого катиона на карбанион замещенной барбитуровой кислоты осуществляется из положения, в котором плоскости заряженных фрагментов реагирующих молекул ориентированы параллельно. Соответственно реакция Манниха была возможна в тех случаях, когда заместители в обоих фрагментах не препятствовали сближению рассматриваемых параллельных плоскостей.

Стереоселективность аминометилирования 5-арилметил-1-алкилбарбитуровых кислот V цитизином, по-видимому, была обусловлена образованием переходного состояния, стабилизированного водородной связью (рис. 3). Конформация, аналогичная изображенной на рис. 3, сохранялась и в дальнейшем в Z-изомерах соединений XV–XVII.

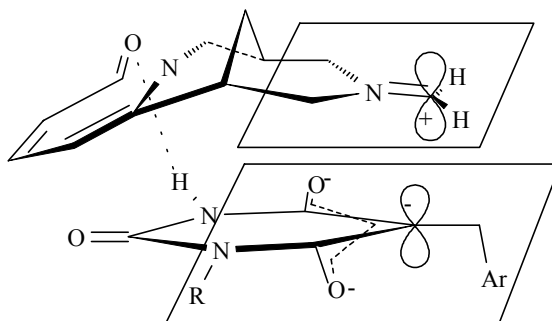


Рис. 3.

Единственный случай преимущественного образования Е-изомера (XXII) можно объяснить присутствием в молекуле субстрата (V, R= CH₂Ph, Ar= C₆H₄-OH(p)) фенольной OH-группы, образующей альтернативную водородную связь в промежуточном состоянии. Отсутствие выраженной стереоселективности в реакциях 1,5-дизамещенных барбитуровых кислот с оптически активным сальсолидином объяснимо тем, что данный алкалоид подобных водородных связей не образует.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре AM-500 "Bruker" с рабочей частотой 500 МГц. Идентификация сигналов в алкалоидных системах проведена с помощью методов двойного ¹H-¹H и ¹H-¹³C резонанса в режимах COSY, NOESY и DEPT. Масс-спектры сняты на приборе MX-1303 с системой прямого ввода образца в ионный источник при 150 °С и ионизирующем напряжении 70 эВ. Чистоту полученных соединений контролировали с помощью метода ТСХ (на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ-этилацетат-уксусная кислота 3:2:0,1), ЯМР ¹H и данных элементного анализа.

В работе использовали алкалоиды цитизин (7R 9S) и сальсолидин (R), с оптической чистотой не менее 98%.

Исходные 5-алкил-1,3-диметилбарбитуровые (I, III) и 5-арилметил-1-алкилбарбитуровые кислоты (V) были синтезированы из соответствующих N-замещенных барбитуровых кислот и ароматических альдегидов с последующим восстановлением 5-арилиденпроизводных боргидридом натрия по общему методу [10]. 5-Дифенилметил- (I, R = CHPh₂) и 5-хлор-1,3-диметилбарбитуровая кислоты (I, R = Cl) были получены из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты путем обработки дифенилкарбинолом [13] и хлором [14] соответственно.

5-Цитизилметил-5-арилметил-1,3-диметилбарбитуровые кислоты (XII). Получали по общему методу аминотетилирования 5-арилметил-1-алкилбарбитуровых кислот (V) цитизином (IX) и формальдегидом [10], выходы 85-90%.

5-Сальсолидилметил-5-арилметил-1,3-диметилбарбитуровые кислоты (XIII). Получали аналогично производным (XII) аминотетилированием 5-арилметил-1,3-диметилбарбитуровых кислот сальсолидином (X) и формальдегидом, выходы 55-70%.

Исследование кинетики реакций аминотетилирования. 1×10⁻³, 2×10⁻³ или 4×10⁻³ моль 1,3-диметил-5-бензилбарбитуровой кислоты растворяли в 90 мл воды с добавкой эквимольного количества диметиламина или пиперидина. К раствору при 18°С прибавляли эквимольное количество формальдегида в 10 мл воды и перемешивали. Степень протекания реакции оценивали по изменению pH раствора. Начальные значения pH растворов были 7,05-7,10; конечные – 7,30-7,45.

5-Цитизилметил-1,5-диалкилбарбитуровые кислоты (XV-XXII). Растворяли 1,76 г (0,005 моль) соответствующей 5-арилметил-1-алкилбарбитуровых кислот (V) и 1,25 г (0,007 моль) основания цитизина в 25 мл воды с добавкой 5 мл спирта. Затем прибавляли 0,15 мл уксусной кислоты до pH 6,5. К раствору прибавляли при перемешивании 1,5 мл (0,01 моль) 20%-ного водного раствора формальдегида и смесь выдерживали 1 сутки при 10°С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, 40%-ным спиртом и сушили. Выход 60-70%.

5-Сальсолидилметил-5-арилметил-1,3-диметилбарбитуровые кислоты (XXIII, XXIV). Получали аналогично вышеприведенной методике аминотетилированием 5-арилметил-1-алкилбарбитуровых кислот V сальсолидином X и формальдегидом (выходы 55 и 59%).

1. Gieldanowski J., Pelczarska A., Dissert. *Pharm. Pharmacol.*, 1971, **23**, 325.
2. Sladowska H., *Farmaco Ed. Sci.*, 1977, **32**, 866.

3. Staneva-Stoicheva D., Petkov V., Ovcharov R., *Farmatsiya*, Sofia, 1970, **3**, 43.
4. Roth M.J., Brandes R., *Arch. Pharm.*, 1966, **299** (7), 612.
5. Knabjohann F., Diss. des Doctorgrades, Hamburg, 1977, 201 S.
6. Блик Ф.Ф., в сб.: *Органические реакции*, пер. с англ., Москва, Ин. Лит., 1948, сб. 1, 399.
7. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л., в кн.: *Именные реакции в органической химии*, Москва, 1976, 268.
8. Jovanovic M.V., Biehl E.R., *Heterocycles*, 1986, 24, 3129.
9. Краснов К.А., Слесарев В.И., *Ж. Орг. Хим.*, 1997, 36 (4), 601.
10. Краснов К.А., Горовой А.С., Карцев В.Г., *Химия природ. соедин.*, 2000 (2), 152.
11. Haslinger E., Kalchhauser H., Wolschann P., *Monatsh. Chem.*, 1982, 113, 633.
12. Fisher E., Diltey A., *Lieb. Ann. Chem.*, 1904, 335, 334.
13. Краснов К.А., Слесарев В.И., Иванов А.В., *материалы Симпозиума по орг. химии*, С.-Петербург, 21-24 мая 1995, 214.
14. Biltz H., Hamburger D., *Chem. Ber.*, 1916, **49**, 635.

Синтез, стереостроение и биологическая активность N-оксиалкил-замещенных пергидрохинолинов и акридинов

У1

Кривенько А.П., Решетов П.В., Голиков А.Г.

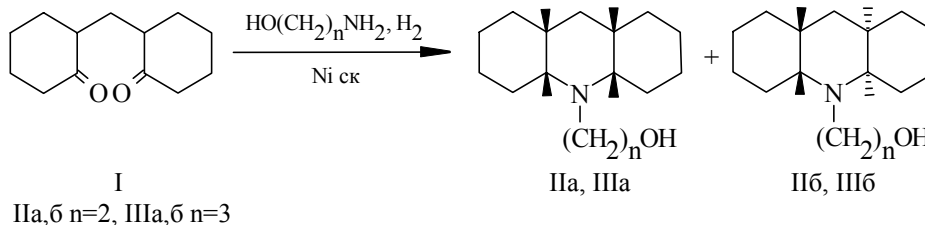
Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
410026, Саратов, ул. Астраханская, 83

Производные пиперидина, цикланопиперидина составляют основу структуры ряда природных соединений (алкалоидов, азастроидов, нейротоксинов) и синтетических биологически активных веществ.

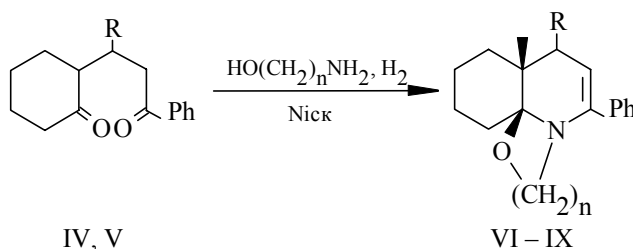
Особое место среди N-замещенных пиперидинов занимают N-оксиалкилзамещенные, имеющие структурное сходство с нейромедиатором ацетилхолином и соединениями, вызывающими ингибирование холинэстеразы.

С целью синтеза соединений указанного типа мы использовали метод каталитического восстановительного аминирования δ -дикетонов, хорошо изученный нами ранее применительно к N-алкилзамещенным пиперидинам и конденсированным аналогам [1, 2]. Реакция изучалась на примере δ -дикетонов различных рядов – нециклического, семициклического, бициклического строения при использовании в качестве аминирующих агентов этаноламина и пропаноламина, содержащих в своем составе фармакофорную плазмохиновую цепочку.

Установлено, что гидроалканоламинирование (H_2 , 10 МПа, $100^\circ C$, Ni ск.) дикетонов протекает неоднозначно и может быть успешно использовано только для синтеза N-окси-этил(пропил)пергидроакридинов (IIa,б, IIIa,б) исходя из метиленбисциклогексанона (I). Реакция протекает стереонаправленно с образованием смеси цис-син-цис- и цис-анти-цис-изомеров с общим выходом 80%.

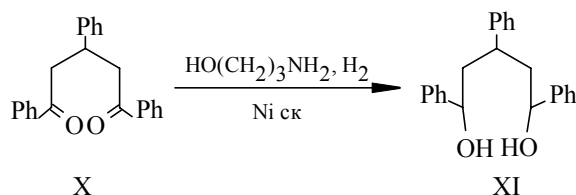


При каталитическом гидроалканоламинировании семициклических δ -дикетонов ожидаемые N-оксиалкилпергидрохинолины не образуются. С семициклическими дикетонами IV, V алканол амины реагируют как бинуклеофилы, причем реакция останавливается на стадии аминирования с образованием продуктов внутримолекулярной циклизации – оксазолидогидрохинолинов VI, VII и оксазиногидрохинолинов VIII, IX с цис-сочленением циклогексанового и гидрориперидинового колец:



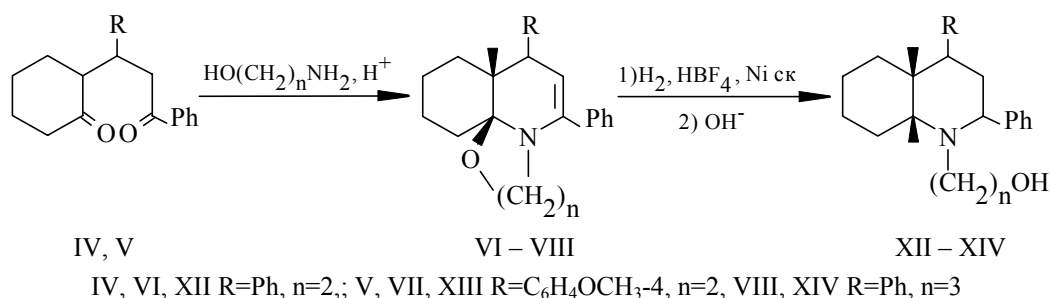
IV, VI R=Ph, n=2, VIII R=Ph, n=3; V, VII R=C₆H₄OCH₃-4, n=2, IX R= C₆H₄OCH₃-4, n=3

Нециклические дикетоны в условиях реакции образуют сложную смесь продуктов; аминирование подавляется конкурентным процессом восстановления оксо-групп. В случае 1,3,5-трифенилпентандиона (X) выделен соответствующий диол XI с выходом 58%:



Для получения N-оксиалкилпергидрохинолинов, синтез которых невозможен с помощью прямого гидроалканоламинирования семициклических δ-дикетонов, нами предложен путь поэтапного восстановительного аминирования – аминирования дикетонов с последующим восстановлением образующихся оксазоло(оксазино)гидрохинолинов. Последние синтезированы с выходами 65–75% из кетонов IV, V при аминировании этаноламином и пропаноламином с добавлением каталитических количеств соляной кислоты [3].

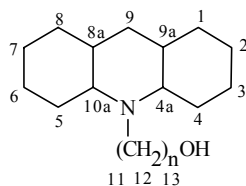
При гидрогенизации продуктов «двойной циклизации» VI–VIII в присутствии эквимолекулярного количества тетрафторборной кислоты, необходимой для разрушения связи С-О-С оксазольного (оксазинового) фрагмента, образуются N-оксиалкил-2-фенил-4-R-декагидро-хинолины XII–XIV с высокими выходами:



Согласно данным спектров ЯМР ¹H и ¹³C внутримолекулярная О-циклизация осуществляется в сторону алициклического фрагмента исходного дикетона, а оксазологидро-хинолины VI, VII и оксазиногидрохинолины VIII, IX образуются предпочтительно в форме наиболее стабильных цис-изомеров, в которых аксиально ориентированная связь С₄-С_{4а} экранирует атомы С_{4а} и С₈, поглощающие в сильном поле. Большая стабильность цис-изомеров подтверждена расчетами теплот образования цис- и транс-изомерных форм оксазоло(оксазино)гидрохинолинов (MNDO, МОРАС 7.0).

N-оксиалкилпергидрохинолины XII–XIV имеют цис-сочленение карбо- и гетероциклов, что определено по наличию в спектрах ЯМР ¹³C характеристичных сигналов меньше 25 м.д. Сигналы атомов углерода С₂ и С₄ свидетельствуют о закреплении молекул в конформации Б, заместители при атомах С₂ и С₄ находятся в транс-положении, а оксиалкильный заместитель ориентирован экваториально.

Спектральные характеристики N-оксиалкилпергидроакридинов IIa,б; IIIa,б приведены в табл. 1; оксазоло(оксазино)гидрохинолинов VI–IX и N-оксиалкилпергидрохинолинов XII–XIV – в табл. 2.

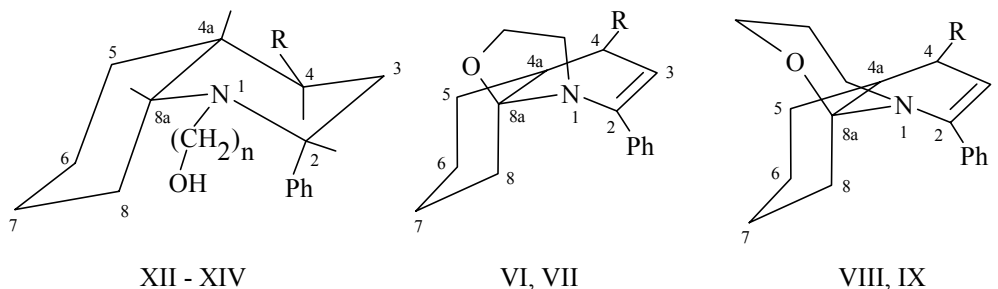
Таблица 1. Спектры ЯМР ^{13}C N-оксиалкилпергидроакридинов IIa,б, IIIa,б, δ , м.д. (CDCl_3 , DMSO*)

Соединение	n	Конфигурация	$\text{C}_{(1)}$ $\text{C}_{(8)}$	$\text{C}_{(2)}$ $\text{C}_{(7)}$	$\text{C}_{(3)}$ $\text{C}_{(6)}$	$\text{C}_{(4)}$ $\text{C}_{(5)}$	$\text{C}_{(9)}$	$\text{C}_{(8a)}$ $\text{C}_{(9a)}$	$\text{C}_{(4a)}$ $\text{C}_{(10a)}$	Другие сигналы
IIб	2	цис-анти-цис	28,39	22,35	22,35	23,34	30,24	33,87	55,38	C_{11} 50,44; C_{12} 59,64
IIa*	2	цис-син-цис	32,34	22,06	26,57	26,77	26,29	37,71	58,80	C_{11} 51,93; C_{12} 57,29
IIIб	3	цис-анти-цис	28,86	22,97	22,97	25,33	31,21	31,81	57,13	C_{11} 47,71; C_{12} 58,90; C_{13} 27,68
IIIa	3	цис-син-цис	32,39	22,38	26,33	26,50	27,09	35,34	59,48	C_{11} 47,71; C_{12} 58,31; C_{13} 27,68

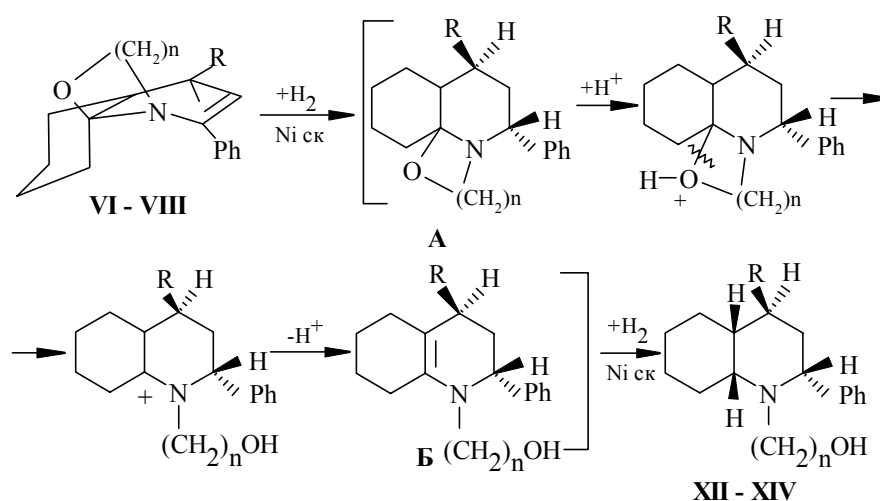
Таблица 2. Спектры ЯМР ^{13}C оксазоло(оксазино)гидрохинолинов VI–IX и N-оксиалкилпер-гидрохинолинов XII–XIV, δ , м.д. (CDCl_3)

Соединение	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7	C_8	C_{8a}	C_{4a}	C_{11}	C_{12}	Прочие
VI	138,67	107,09	41,59	23,15	20,54	23,15	31,28	92,93	41,59	49,53	63,66	–
VII	142,19	108,05	41,30	23,71	20,07	23,60	31,83	92,50	42,28	50,09	64,14	OCH_3 -54,69
VIII	145,36	110,70	40,94	25,57	21,31	25,24	29,71	84,60	41,72	48,34	23,47	C_{13} -59,44
IX	143,14	110,44	41,03	25,84	21,48	25,42	29,61	84,22	41,03	49,36	23,71	C_{13} -59,85 OCH_3 -55,2
XII	51,03	33,61	33,71	28,67	19,50	26,07	24,17	47,13	46,07	49,39	61,10	–
XIII	53,26	33,80	35,96	28,72	19,57	26,09	24,82	46,98	46,30	48,46	61,05	OCH_3 -54,89
XIV	53,63	33,79	35,96	28,21	19,84	26,35	25,11	47,43	46,19	48,38	63,86	C_{13} -31,31

При изучении концентрационной зависимости ИК-спектров соединений XII, XIV при концентрациях 10^{-2} – 10^{-3} моль/л были выделены полосы, соответствующие свободной и связанным ВВС и МВС гидроксильным группам с максимумами при 3640, 3505, 3162 cm^{-1} для соединения XII и при 3624, 3320, 3160 cm^{-1} для соединения XIV соответственно. На основании смещения полосы поглощения связанной ОН-группы в низкочастотную область можно полагать, что образование ВВС в соединении XIV, содержащем оксипропильный заместитель, более выгодно ($\Delta\nu^{\text{OH}} = 304 \text{ cm}^{-1}$) за счет возникновения шестичленного цикла, одной связью которого является водородная. В соединении XII ($\Delta\nu^{\text{OH}} = 135 \text{ cm}^{-1}$) при образовании ВВС реализуется пятичленный цикл.



Используя данные по стереостроению полученных соединений VI-VIII и XII-XIV, можно предложить вероятную схему образования N-оксиалкилпергидрохинолинов:



Цис-присоединение водорода к исходным соединениям, характерное для каталитических процессов, происходит в соответствии с их геометрией с наименее экранированной стороны, с образованием интермедиатов А, в которых заместители при атомах C_2 и C_4 оказываются в транс-положении. Далее следует разрушение связи C-O, депротонирование, что приводит к октагидрохинолину Б, и восстановление олефиновой связи в последнем также путем цис-присоединения водорода.

Таким образом, нами разработаны пути стереонаправленного синтеза N-оксиэтил(пропил)-производных пергидрохинолинов и акридинов из доступных δ -дикетонов путем прямого или поэтапного гидроаминирования.

При изучении антихолинэстеразной активности синтезированных N-оксиалкилпергидрохинолинов установлено наличие ингибирующего действия с pI_{50} 2,5–2,8. Возможно, одной из причин малой активности является способность изучаемых веществ к образованию ВВС и МВС, в том числе и с молекулами воды, что может снижать способность ингибитора связываться с ферментом.

1. Т.Г. Николаева, П.В. Решетов, А.П. Кривенько и др. // *ХГС*, №10, 1370–1372 (1983).
2. *Химия пяти-, шестичленных N,O-содержащих гетероциклов*. Под. ред. А.П. Кривенько. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та (1997).
3. Л.М. Еремеева, Т.В. Московкина, Ю.В. Василенко и др. // *ХГС*, № 2, 240–245 (1979).

Кривоногов В.П., Толстиков Г.А., Козлова Г.Г., Сивкова Г.А.,
Лазарева Д.Н., Муринов Ю.И., Зарудий Ф.С., Мышкин В.А.,
Исмаилова А.Ф., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б.

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
450054, Уфа, пр. Октября, 71*

Создание иммуномодуляторов имеет важное значение для современной иммунологии и практической медицины, так как открывает возможность лечения и профилактики целого ряда заболеваний и патологических состояний человека. Кроме того, изучение подобных препаратов позволяет получить новые данные, необходимые для понимания закономерностей функционирования и регуляции иммунной системы [1].

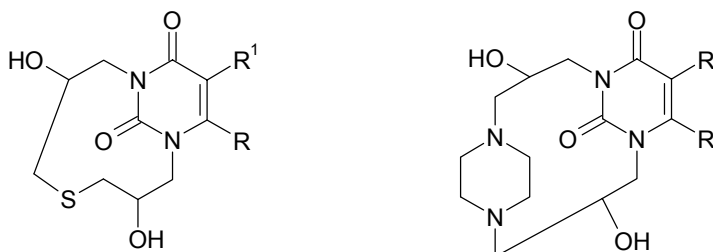
В последние годы получен и исследован целый ряд природных и синтетических соединений, обладающих иммуномодулирующими свойствами.

Несмотря на большое количество средств, которые способны оказывать иммуномодулирующее влияние, в настоящее время полностью безопасные и дающие односторонний эффект препараты с точным механизмом действия практически отсутствуют [2-4]. Поэтому продолжает оставаться актуальным поиск новых малотоксичных иммуномодуляторов.

Работами школы проф. Д.Н. Лазаревой показано, что производные пиримидина относятся к числу перспективных классов иммуномодуляторов. Наличие у некоторых из них антиоксидантных свойств рассматривается как важное звено в механизме их иммуномодулирующего действия. Обладая весьма низкой токсичностью (LD_{50} 3-4 г/кг), они стимулируют нуклеиновый и белковый обмен, ускоряют пролиферацию и дифференцировку клеток, оказывают противовоспалительное действие, повышают резистентность организма к инфекции. Среди изученных производных пиримидина [5] наиболее активными стимуляторами фагоцитарной активности лейкоцитов *in vivo* и *in vitro* оказались такие соединения, как 5-оксиметилурацил, 2-метил-4-амино-6-оксипиримидин, метилурацил, пентоксил, 5-окси-6-метилурацил и суперацил (2-амино-4-метил-6-оксипиримидин), способные повышать поглотительную способность.

Синтез макроциклических производных пиримидина

В продолжение работ по синтезу новых производных пиримидина и изучению их иммуностропной, противовоспалительной и мембраностабилизирующей активностей нами синтезирован ряд макроциклических производных пиримидина. Так, взаимодействием 1,3-бис(2-гидрокси-3-хлорпропил)урацила (I), 1,3-бис(2-гидрокси-3-хлорпропил)-6-метилурацила (II), 1,3-бис(2-гидрокси-3-хлорпропил)-5-гидрокси-6-метилурацила (III) с $Na_2S \cdot 9 H_2O$ (ДМФА, 8 ч, 140-150°C) получены хорошо растворимые в воде 3,7-дигидрокси-5-тиа-1,9-дизабицикло[7,3,1]-тридек-11-ен-10,13-дион (IV), 3,7-дигидрокси-12-метил-5-тиа-1,9-дизабицикло[7,3,1]-тридек-11-ен-10,13-дион (V) и 3,7,11-тригидрокси-12-метил-5-тиа-1,9-дизабицикло[7,3,1]-тридек-11-ен-10,13-дион (VI).



$R=R^1=H$ (IV), $R=Me$, $R^1=H$ (V), $R=Me$, $R^1=OH$ (VI) $R=R^1=H$ (VII), $R=Me$, $R^1=H$ (VIII), $R=Me$, $R^1=OH$ (IX)

Влияние соединения (V) на иммунную систему изучено на моделях гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и первичного иммунного ответа к эритроцитам барана (ЭБ) [определение количества антителообразующих клеток] селезенки мышей (АОК). Влияние соединения на реакцию ГЗТ у мышей составило $30,8 \pm 6,2$ ($P < 0,001$), а для ОМУ - $20,4 \pm 5,0$ (контроль $64,3 \pm 15$).

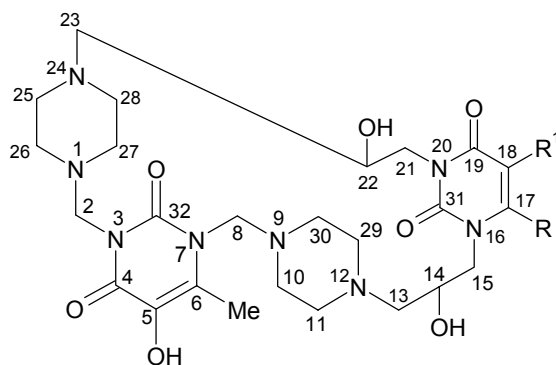
Соединение (V), как и оксиметилурацил, угнетает ГЗТ, по-видимому, за счет противовоспалительного действия.

Эффект соединения (V) на образование антителообразующих клеток в сравнении с оксиметилурацилом (ОМУ) и контролем составляет 2726 ± 317 , 4065 ± 883 и 1044 ± 455 соответственно. Таким образом, соединение (V) оказывает иммуностропное действие.

Влияние соединения (V) на воспаление, вызванное каррагенином, составило $48,5 \pm 3,57$ (для ортофена - $44,0 \pm 5,6$, контроль - $69,16 \pm 4,42$). Соединение (V) вводили в желудок животным в дозах 75, 50 и 25 мг/кг. В дозах 50 и 25 мг/кг оно оказывает выраженное противовоспалительное действие, аналогичное эффекту ортофена (ED_{50} , вычисленное по Литчфильду и Уилкоксона, равно 110 (83 ± 145)). Изучено влияние этого же соединения (в дозе, равной ED_{50}) на воспаление, вызванное каррагенином и формалином. В качестве препарата сравнения использовали ОМУ. Были получены следующие результаты: каррагенин - $53,16 \pm 4,25$ (V), $45,0 \pm 3,4$ (ОМУ), $43,2 \pm 1,02$ (ортофен), $77,33 \pm 2,04$ (контроль); формалин - $42,00 \pm 2,55$ (V), $44,6 \pm 3,23$ (ОМУ), $43,2 \pm 3,06$ (ортофен), $64,5 \pm 3,9$ (контроль). Таким образом, соединение (V) оказывает статистически значимое противовоспалительное действие на модели воспаления, вызванного каррагенином.

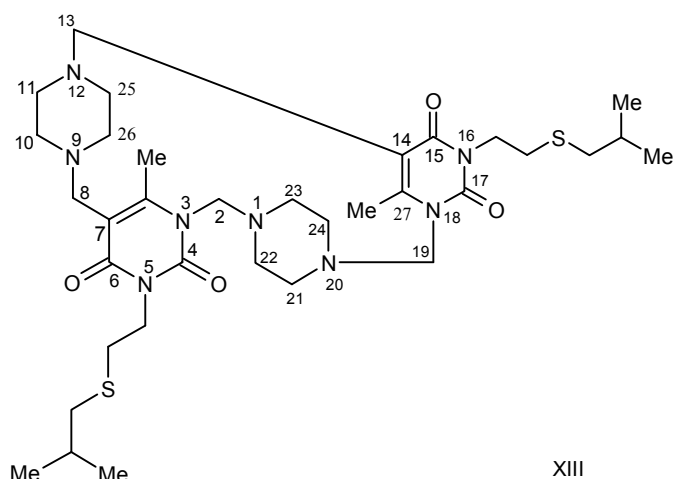
Взаимодействием соединений (I-III) с пиперазингексагидратом в спиртовом растворе в течение 30 мин при 80°C получены с хорошими выходами 3,11-дигидрокси-1,5,9,13-тетраазатрицикло-[11,2,2,1^{5,9}]-октадек-7-ен-6,18-дион (VII), 3,11-дигидрокси-8-метил-1,5,9,13-тетраазатрицикло-[11,2,2,1^{5,9}]-октадек-7-ен-6,18-дион (VIII) и 3,7,11-дигидрокси-8-метил-1,5,9,13-тетраазатрицикло-[11,2,2,1^{5,9}]-октадек-7-ен-6,18-дион (IX).

Взаимодействие соединений (I-III) с 1,3-бис(пиперазинометил)-5-гидрокси-6-метилурацилом при 70°C в течение 7 ч идет с образованием 14,22-дигидрокси-1,3,7,9,12,16,20,24-октаазатетрацикло-[22,2,2,2^{9,12},1^{3,7},1^{16,20}]-дотриаконта-5,17-диен-4,19,31,32-тетраона (X); 14,22-дигидрокси-6,17-диметил-1,3,7,9,12,16,20,24-октаазатетрацикло-[22,2,2,2^{9,12},1^{3,7},1^{16,20}]-дотриаконта-5,17-диен-4,19,31,32-тетраона (XI) и 5,14,18,22-тетрагидрокси-6,17-диметил-1,3,7,9,12,16,20,24-октаазатетрацикло-[22,2,2,2^{9,12},1^{3,7},1^{16,20}]-дотриаконта-5,17-диен-4,19,31,32-тетраона (XII).



$R=R^1=H$ (X), $R=Me$, $R^1=H$ (XI), $R=Me$, $R^1=OH$ (XII)

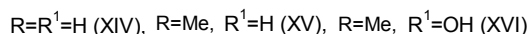
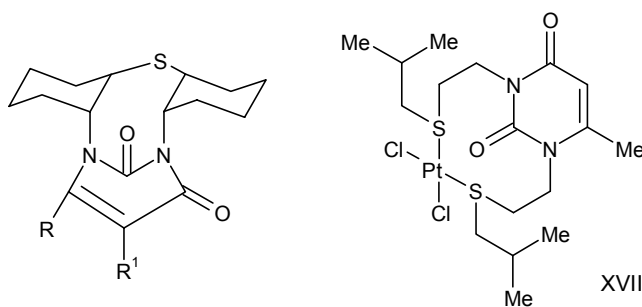
При взаимодействии 3-изобутилтиоэтил-6-метилурацила с формалином и пиперазином в соотношении 1:2:1 получен макроцикл [5,16-ди-(2-изобутилсульфанилэтил)-27,28-диметил-1,3,5,9,12,16,18,20-октаазапентацикло[18,2,2,2^{9,12},1^{3,7},1^{14,18}]-октакоза-7(28),14(27)-диен-4,6,15,17-тетраон (XIII) с выходом 10%.



Взаимодействие урацила, 6-метилурацила, 5-гидрокси-6-метилурацила с 2,2-дихлордициклогексилсульфидом при температуре 80°C в ДМФА в течение 5 ч дает 8-тиа-1,15-дiazатетрацикло[13,3,1,0^{2,7},0^{9,14}]-нонадек-17-ен-16,19-дион (XIV); 18-метил-8-тиа-1,15-дiazатетрацикло[13,3,1,0^{2,7},0^{9,14}]-нонадек-17-ен-16,19-дион (XV) и 18-метил-8-тиа-17-гидрокси-1,15-дiazатетрацикло[13,3,1,0^{2,7},0^{9,14}]-нонадек-17-ен-16,19-дион (XVI).

При обработке 1,3-бис(изобутилтиоэтил)-6-метилурацила K₂PtCl₄ получено комплексное соединение [1,3-бис(изобутилтиоэтил)-6-метилурацил-S-S]-цис-дихлорплатина с выходом 90% (XVII).

Соединение (XVII) изучено на иммуотропную активность. Его LD₅₀ составляет 500 ± 48,5. Эффект данного соединения на реакцию ГЗТ у мышей составил при дозе 50 мг/кг 25,6 ± 6,9 (P < 0,01); для 6-метилурацила при дозе 200 мг/кг этот же параметр равен 60,2 ± 4,8 (P < 0,05), (контроль - 49,9 ± 1,4). Таким образом, соединение (XVII) оказывает супрессивное действие на клеточное звено иммунного ответа в отличие от структурного аналога 6-метилурацила, достоверно стимулирующего реакцию ГЗТ к ДНФБ (динитрофторбензол).



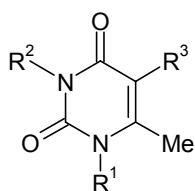
Изучено иммуносупрессирующее действие соединения (XVII) в сравнении с эффектом гидрокортизона, вводимого в дозе 50 мг/кг. Эффект (XVII) на ГЗТ при дозе 50 мг/кг составляет 25,6 ± 6,9 (P < 0,001). Для гидрокортизона при дозе 50 мг/кг данный эффект равен 26,0 ± 7,0 (P < 0,01) (контроль - 80 мг/кг ± 16,0).

Таким образом, соединение (XVII) обладает выраженным супрессирующим действием на клеточное звено иммунитета (аналогично супрессирующему действию гидрокортизона).

Влияние соединения на образование антителообразующих клеток в селезенках мышей-самцов составляет $841,4 \pm 69,6$ (соединение XVII); $751,3 \pm 28,6$ (метилурацил); $279,0 \pm 22,7$ (контроль).

Как видно, соединение XVII стимулирует образование антителообразующих клеток, при этом не увеличивая, в отличие от 6-метилурацила, количества спленоцитов. Это позволяет предположить, что эффект обусловлен стимуляцией активности дифференцированных плазматических клеток, а не их пролиферацией.

Нами получен также ряд серосодержащих производных пиримидина взаимодействием 6-метилурацила, 5-гидрокси-6-метилурацила, 3,6-диметил-5-гидрокси-6-метилурацила, 1,3,6-триметил-5-гидрокси-6-метилурацила с β -хлорэтилсульфидом в водно-спиртовой среде, а именно: 3-изо бутилтиоэтил-6-метилурацил (XVIII), 1,3-бис(изобутилтиоэтил)-6-метилурацил (XIX), 1,3-бис(изобутилтиоэтил)-5-гидрокси-6-метилурацил (XX), 1,3-бис(изобутилтиоэтил)-5-изобутилтиоэтокси-6-метилурацил (XXI), 3,6-диметил-1-изобутилтиоэтил-5-изобутилтиоэтокси-6-метилурацил (XXII) и 1,3,6-триметил-5-изобутилтиоэтокси-6-метилурацил (XXIII).



1. $R^1=R^3=H$, $R^2=$, $R^3=H$ (XVIII);
2. $R^1=R^2=$, $R^3=H$ (XIX);
3. $R^1=R^2=$, $R^3=OH$ (XX);
4. $R^1=R^2=$, $R^3=$ (XXI);
5. $R^1=$, $R^2=Me$, $R^3=$ (XXII);
6. $R^1=R^2=Me$, $R^3=$ (XXIII)

Окислением соединений (XVIII-XXIII) $NaIO_4$ в водно-спиртовой среде получены алкилсульфинилэтил-6-метилурацилы (XXIV-XXIX), а их окислением перекисью водорода в уксусной кислоте получены алкилсульфонилэтил-6-метилурацилы (XXX-XXXV).

Полученные соединения испытаны на иммуностропную и противовоспалительную активности.

Установлено, что LD_{50} вновь синтезированных соединений уменьшается от сульфида к сульфону:

	сульфид		сульфоксид		сульфон
XVIII	1070 ± 71	XXIV	1050 ± 67	XXX	2100 ± 198
XIX	350 ± 31	XXV	1120 ± 97	XXXI	2405 ± 200
XX	1000 ± 97	XXVI	$895 \pm 92,5$	XXXII	1800 ± 175
XXI	400 ± 34	XXVII	$780,6 \pm 65$	XXXIII	2400 ± 218
XXII	2565 ± 190	XXVIII	1135 ± 83	XXXIV	1200 ± 116
XXIII	3200 ± 173	XIX	950 ± 63	XXXV	2000 ± 252

Результаты изучения влияния сульфидов XVIII-XXIII и сульфоксидов XXIV-XXIX на реакцию ГЗТ на 4-й день после сенсibilизации даны ниже:

XVIII $19,0 \pm 0,5$; XIX $37,8 \pm 4,7$; XX $26,0 \pm 7,5$; XXI $46,4 \pm 6,5$; XXII $36,0 \pm 11$; XXIII $29,0 \pm 5,1$; XXIV $52,5 \pm 6,5$; XXV $37,8 \pm 4,7$; XXVI $51,0 \pm 2,5$; XXVII $46,4 \pm 6,5$; XXVIII $53 \pm 4,5$; XXIX $44 \pm 4,0$; контроль $45,3 \pm 1,1$; 6-метилурацил $50,2 \pm 4,8$.

Иммуносупрессивное действие соединений XVIII-XX сравнивали с эффектом гидрокортизона, вводимого в дозе 50 мг/кг. Результаты исследования даны ниже:

$18,0 \pm 3,0$; XIX $20,0 \pm 3,0$; XX $13,0 \pm 3,0$; контроль $80,0 \pm 16,0$; гидрокортизон $26,0 \pm 7,0$.

Из этих данных следует, что соединения XXIV-XXIX не оказывают существенного влияния на клеточную фазу иммунитета, в то время как сульфиды XVIII-XX обладают выраженным супрессирующим действием на клеточное звено иммунитета подобно гидрокортизону. А соединения XXX-XXXV вообще не оказывают влияния на клеточную фазу иммунитета.

Влияние соединений на образование АОК в селезенках мышей-самцов:

XVIII	$369,3 \pm 55,9$ ($P > 0,05$);	XXIV	$673,1 \pm 46,2$ ($P < 0,001$)
XIX	$606,7 \pm 45,9$ ($P < 0,05$);	XXV	$743,2 \pm 124,9$ ($P < 0,05$)
XX	$848,2 \pm 27,6$ ($P < 0,05$);	XXVI	$667,3 \pm 60,3$ ($P < 0,001$)
XXI	$2289 \pm 278,5$ ($P < 0,001$);	XXVII	$515,44 \pm 61,0$ ($P < 0,05$)
		XXVIII	$525,4 \pm 52,8$ ($P < 0,05$)
		XXIX	$420,3 \pm 18,9$
контроль	$279 \pm 22,7$	контроль	$311,9 \pm 54,6$
6-метилурацил	$751,3 \pm 28,6$	6-метилурацил	$602,4 \pm 50$ ($P < 0,01$)

Вывод. Все соединения, кроме XVIII и XXIX, стимулируют образование АОК (антитело-образующих клеток), причем у сульфидов соединение XX и особенно XXI достоверно превосходят по своей активности 6-метилурацил. У сульфоксидов соединение XXIV является наиболее активным по влиянию на гуморальное звено иммунной системы, стимулирующее продукцию АОК в селезенке мышей более чем в 2 раза по сравнению с контролем и сохраняющее (в отличие от метилурацила) количество спленоцитов.

Соединения XVIII-XX одновременно со стимуляцией антителогенеза подавляют клеточный иммунитет аналогично гидрокортизону.

1. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. *Стимуляторы иммунитета*. М., 1985.
2. Bardana E.Y. // *J. Allergy*. 1985, Vol. 75, № 4, P. 423-436.
3. Hadden J.W., Delmonte L., Oettgen H.F. *Immunopotential*. New York. 1985. P. 279-313.
4. Spreafico T. // *Int. Arch. Allergy*. 1985, Vol. 76, Suppl. 1, P.108-118.
5. Камилов Ф.Х., Лазарева Д.Н., Плечев В.В. // *Пиримидины и их применение в медицине*. Уфа, 1992, 156 С.

Продукты взаимодействия замещенных 1,2-диаминоимидазолов с 1,3-динуклеофильными реагентами

Кругленко В.П., Повстяной В.М., Повстяной М.В., Ключев Н.А.

*Херсонский государственный технический университет
73008, Украина, Херсон, Бериславское шоссе, 24*

В продолжение работ по циклизации о-диаминоимидазолов динуклеофильными реагентами [1] в настоящем сообщении приведены результаты исследования реакции 1,2-диамино-4,5-дифенилимидазола (I) с β -дикетонами и α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями.

Известно, что взаимодействие 4-арилзамещенных 1,2-диаминоимидазола с фторированными β -дикетонами в нейтральной среде ведет к имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепинам, а в кислой – к моноазометиновым производным 1,2-диаминоимидазола и β -дикетона [2].

Мы установили, что при кипячении диаминоимидазола (Ia) с 4-фенилбутан-2,4-дионом в 1-бутаноле в присутствии соляной кислоты образуется 2-метил-4,7,8-трифенилимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин (II).

В спектре ПМР соединения II наблюдаются сигналы следующих протонов (δ -шкала, м.д.): 7,45–6,96 (15H, м. $H_{\text{аром.}}$); 3,71 (2H, с. CH_2); 1,94 (3H, с. CH_3).

В масс-спектре гетероцикла II пик молекулярного иона (M^+) с m/z 376 имеет интенсивность 100%, что свидетельствует (с учетом пика двухзарядного иона (M^{2+})) о циклической структуре исследуемого соединения. Образование иона $[M-CH_3CN]^+ - \Phi$ на первых стадиях распада M^+ имидазотриазепина II свидетельствует о наличии метильной группы при атоме $C_{(2)}$. Распад M^+ соединения II под электронным ударом протекает по схеме, типичной для имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепинов [2-5], и доказывает строение 1,2,4-триазепинового (ионы Φ , $\Phi_1 - [M^+ - CH_3CH_2CN]^+$) и имидазольного (ионы $\Phi_2 - C_{15}H_{10}N_2]^+$, $\Phi_3 - C_{14}H_{10}N]^+$, $\Phi_4 - [C_{14}H_{10}]^+$) фрагментов (табл. 1).

Применение в реакции с диаминоимидазолом Ia дибензоилметана дало иные результаты. Кипячение указанных исходных соединений в спиртах при различных значениях pH оказалось безрезультатным, а конденсация при высоких температурах выявила необычное направление реакции. Так, при масс-спектрометрическом исследовании продукта взаимодействия диамина Ia с дибензоилметаном в кипящей смеси орто-ксилола и уксусной кислоты обнаружен пик M^+ с m/z на 15 а.е.м. меньше, чем в ожидаемом имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепине (табл. 1). Согласно масс-спектру высокого разрешения (МСВР) значению M^+ отвечает брутто-состав $C_{30}H_{21}N_3$ (табл. 2), что соответствует элементному составу 2,4,6,7-тетрафенилимидазо[1,2-*b*]пиримидина (III). В пользу такого вывода свидетельствует распад M^+ соединения III под электронным ударом. Так, строение пиримидинового фрагмента подтверждают ионы $\Phi - [M-H]^+$, $\Phi_1 - [M-C_6H_5]^+$, $\Phi_2 - [(M-H)-C_6H_5CN]^+$, $\Phi_3 - [\Phi_2-C_6H_5C\equiv CH]^+$ и $\Phi_4 - [\Phi_2-C_6H_5CN]^+$. Помимо указанных пиков (как и в случае соединения II) наблюдаются пики ионов, которые подтверждают строение дифенилимидазольного цикла (табл. 1, 2).

Более гладко протекает конденсация диаминоимидазола Ia с непредельными альдегидами. При кипячении соединения Ia с 3-фенилпропеналем в метаноле с каталитическим количеством соляной кислоты образуется азометиновое производное IV.

В ИК-спектре полученного соединения IV наблюдаются полосы поглощения аминной группы и валентных колебаний связей $C=N$ и $C-H$ соответственно при 3310, 1630 и 2950 cm^{-1} . В масс-спектре соединения IV фиксируется пик M^+ с m/z 364. Начальные акты фрагментации M^+ под электронным ударом связаны с разрывом связи $N-N$ и образованием двух осколочных ионов $\Phi - [M-C_6H_5-CH=CH-CH=N]^+$ и $\Phi_1 - [C_6H_5C_3H_3N]^+$. Последующие акты распада ионов Φ и Φ_1 доказывают строение имидазольного цикла (ионы $\Phi_2 - [\Phi - HCN_2]^+$, $\Phi_3 - [\Phi_2-H_2CN]^+$) и азометинового заместителя (ионы $\Phi_4 - [\Phi_1-HCN]^+$ и $\Phi_5 - [C_6H_5]^+$).

Реакция диаминоимидазола Ia с α,β -непредельными кетонами в мягких условиях [6] оказалась неосуществимой, а при высокотемпературной конденсации протекает трудно и неоднозначно. Так, при взаимодействии соединения Ia с 1,3-дифенилпропеноном в кипящей смеси о-ксилола с уксусной кислотой, наряду с имидазопиримидином III, выделено еще два соединения.

Таблица 1. Масс-спектры соединений II-V, VIIa-в

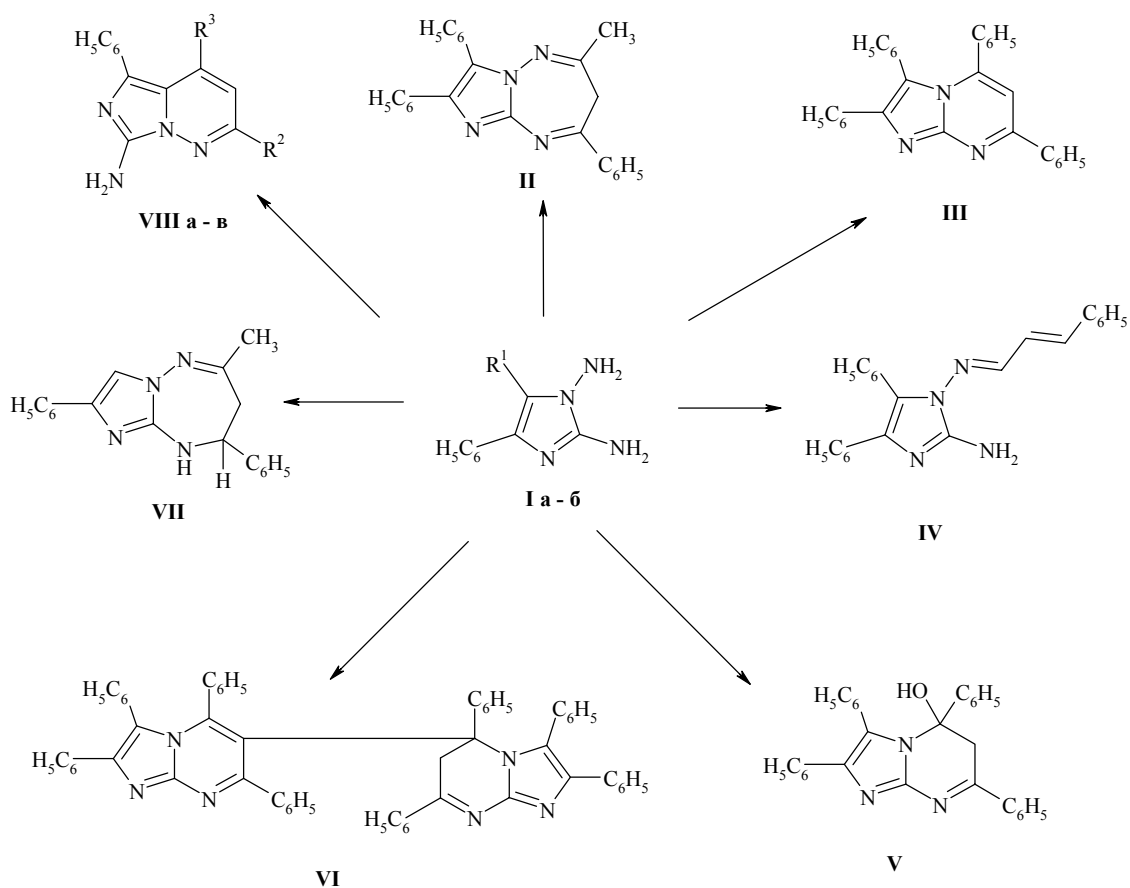
Соединение	m/z, (интенсивность пиков в % от максимального)*
II	377(21), 376(100) – M^+ , 361(14), 336(10), 335(35) – Φ , 334(19), 321(16) – Φ_1 , 218(13) – Φ_2 , 192(11) – Φ_3 , 188(10) – M^{2+} , 178(11) – Φ_4 ,
III	424(35), 423(100) – M^+ , 422(48) – Φ , 346(15) – Φ_1 , 319(10) – Φ_2 , 217(15) – Φ_3 , 216(11) – Φ_4 , 211,5(11), 191(10), 190(15), 189(9), 165(25), 178(12), 129(11), 77(17).
IV	365(12), 364(44) – M^+ , 235(29), 234(100) – Φ , 194(10), 193(44) – Φ_2 , 165(11) – Φ_3 , 130(12) – Φ_1 , 129(11), 115(10), 104(19), 103(12) – Φ_4 , 77(17) – Φ_5 .
V	442(38), 441(100) – M^+ , 440(11) – Φ , 438(25), 425(12) – Φ_1 , 424(11) – Φ_2 , 423(13) – Φ_3 , 422(11) – Φ_4 , 412(25) – Φ_5 , 322(20) – Φ_6 , 321(30) – Φ_7 , 309(10), 218(13), 193(19), 192(16), 190(14), 179(15), 178(25), 165(42), 129(11), 104(14), 103(18), 77(24).
VI	846(100) – M^+ , 769(30) – Φ , 743(14) – Φ_1 , 525(13) – Φ_2 , 524(16) – Φ_3 , 448(18), 424(44) – Φ_4 , 422(15) – Φ_5 , 348(13), 346(19), 322(16), 321(13), 318(11), 218(10), 193(14), 192(13), 190(10), 178(25), 167(13), 165(44), 103(14), 77(30).
VIIa	363(30), 362(100) – M^+ , 320(3), 259(7), 258(6), 217(4), 181(4) – M^{2+} , 156(7), 129(6), 104(6), 102(3), 77(12), 51(3), 45(21).
VIIIб	345(26), 344(100) – M^+ , 300(4), 299(12) – $[M-COOH]^+$, 258(4) – Φ_1 , 257(3) – Φ_1 , 242(5), 172(4) – M^{2+} , 142(6) – Φ_3 , 141(5) – Φ_4 , 115(5), 104(3), 103(5), 77(5), 44(17).
VIIIв	361(6), 360(100) – M^+ , 315(9) – $[M-COOH]^+$, 300(5), 274(4) – Φ_1 , 273(5) – Φ_2 , 198(8), 180(4) – M^{2+} , 142(4) – Φ_3 , 141(5) – Φ_4 , 115(5), 104(3), 103(5), 77(5), 44(7).

*Приведены пики ионов с интенсивностью $\geq 3\%$.

Таблица 2. Масс-спектры высокого разрешения соединений III, V, VI

Соединение	Ион	Определено, m/z	Брутто-состав иона	Рассчитано, а. е. м.
III	M^+	423,1743	$C_{30}H_{21}N_3$	423,1728
	Φ	422,1672	$C_{30}H_{20}N_3$	422,1650
	Φ_1	346,1321	$C_{24}H_{16}N_3$	346,1338
	Φ_2	319,1249	$C_{23}H_{15}N_2$	319,1230
	Φ_3	217,0840	$C_{15}H_9N_2$	217,0862
	Φ_4	216,0839	$C_{16}H_{10}N$	216,0810
V	M^+	441,1817	$C_{30}H_{23}N_3O$	441,1833
	Φ	440,1761	$C_{30}H_{22}N_3O$	440,1755
	Φ_1	425,1907	$C_{30}H_{23}N_3$	425,1886
	Φ_2	424,1817	$C_{30}H_{22}N_3$	424,1808
	Φ_3	423,1748	$C_{30}H_{21}N_3$	423,1728
	Φ_4	422,1658	$C_{30}H_{20}N_3$	422,1650
	Φ_5	322,1317	$C_{22}H_{16}N_3$	322,1338
	Φ_6	321,1151	$C_{22}H_{15}N_3$	321,1260
VI	M^+	846,3462	$C_{60}H_{42}N_6$	846,3456
	Φ	769,3036	$C_{54}H_{37}N_6$	769,3066
	Φ_1	743,3039	$C_{53}H_{37}N_5$	743,3035
	Φ_2	525,2201	$C_{38}H_{27}N_3$	525,2196
	Φ_3	524,2119	$C_{38}H_{28}N_3$	524,2116
	Φ_4	424,1818	$C_{30}H_{22}N_3$	424,1806
	Φ_5	422,1683	$C_{30}H_{20}N_3$	422,1650

В масс-спектре одного из них с $T_{пл} = 230\text{--}232^\circ\text{C}$ зарегистрирован максимальный по интенсивности пик M^+ , что свидетельствует о циклической структуре соединения. По данным МСВР иону M^+ отвечает брутто-состав $C_{30}H_{23}N_3O$ (табл. 2). Первоначальные акты фрагментации M^+ протекают по схеме, характерной для спиртов [7,8], и характеризуются образованием ионов $\Phi - [M-H]^+$, $\Phi_1 - [M-O]^+$, $\Phi_2 - [M-OH]^+$, $\Phi_3 - [M-H_2O]^+$, $\Phi_4 - [(M-H)-H_2O]^+$ (табл. 1, 2). Наблюдаемые в масс-спектре ионы $\Phi_5 - [M-CHC(OH)C_6H_5]^+$ и $\Phi_6 - [M-CH_2C(OH)C_6H_5]^+$ показывают, что углеродный атом, при котором находятся фенильный и гидроксильный заместители, связан непосредственно с метиленовой группой, а образование заряженного фрагмента $[\Phi_6-C_6H_5CN]^+$ с m/z 218 свидетельствует о расположении второго фенильного радикала при атоме углерода с двойной связью. Совокупность приведенных данных позволяет приписать исследуемому соединению структуру 2,4,6,7-тетрафенил-4-окси-3,4-дигидроимидазо[1,2-*b*]пиримидина (V).



I: $R^1 = C_6H_5$ (a), H (б). VIII: $R^1 = R^2 = C_6H_5$ (a); $R^2 = COOH$ (б,в) $R^3 = 4-CH_3C_6H_4$ (б), $4-CH_3OC_6H_4$ (в)

Третьим компонентом смеси оказалось трудно растворимое высокоплавкое соединение. В его масс-спектре пик M^+ проявляется только в случае испарения пробы при 450°C . Полученный МСВР (табл. 2) показывает, что значению M^+ полученного соединения отвечает брутто-состав $C_{60}H_{42}N_6$. По результатам масс-спектрометрического исследования для этого вещества предложена структура 3-(2,4,6,7-тетрафенил-3,4-дигидроимидазо[1,2-*b*]пиримидин-4-ил)-2,4,6,7-тетрафенил-имидазо[1,2-*b*]пиримидина (VI). Так, начальные акты фрагментации M^+ выделенного вещества протекают с деструкцией пиримидинового цикла и характеризуются образованием заряженных

фрагментов $\Phi - [M-C_6H_5]^+$, $\Phi_1 - [M-C_6H_5CN]^+$, $\Phi_2 - [M-C_{23}H_{15}N_3]^+$ и $\Phi_3 - [M-C_{22}H_{16}N_3]^+$. Разрыв связи между двумя бициклами ведет к образованию ионов 2,4,6,7-тетрафенил-3,4-дигидроимидазо[1,2-b]пиримидина (Φ_4) и 2,4,6,7-тетрафенилимидазо[1,2-b]пиримидина (Φ_5 , табл. 1,2). В дальнейшем заряженные фрагменты Φ_4 и Φ_5 отщепляют молекулу фенилнитрила, образуя ионы с m/z 321 и 319. Строение имидазольной части молекулы димера VI доказывается наличием ионов с m/z 218, 193, 165, 103, 77.

Соединение VI получено также путем нагревания имидазопиримидинов III и V в серной кислоте, что явилось не только дополнительным подтверждением строения, но и позволило понять путь его образования в условиях реакции диамина Ia с 1,3-дифенилпропеноном.

По неожиданному пути протекает реакция монофенилзамещенного диаминоимидазола Ib с 1,3-дифенилпропеноном. Так, при кипячении указанных исходных веществ в смеси ДМФА-триэтиламин (30:1), наряду с основным продуктом – 5H-3,4-дигидро-2,4,7-трифенилимидазо[1,2-b]-1,2,4-триазепином (VII) [6], было выделено соединение с $T_{пл} = 252-255^\circ\text{C}$ (выход 6%). В его масс-спектре наблюдается пик M^+ с m/z 362, имеющий максимальную интенсивность. Высокая устойчивость к электронному удару ($W_M = 21\%$ от $\sum I$) и пик двухзарядного иона (M^{2+}) с m/z 181 свидетельствуют об ароматическом характере исследуемого соединения, а элиминирование непосредственно из M^+ частиц HNCN и H_2NCN (ионы с m/z 321 и 320) подтверждает наличие в его молекуле аминной группы. Совокупность приведенных данных позволила приписать этому соединению структуру 7-амино-2,4,5-трифенилимидазо[1,5-b]пиридазина (VIIIa) [9].

При проведении реакции в кипящей смеси ДМФА-пиридин 1:1 удалось повысить выход соединения VIIIa до 52%.

Следует отметить, что попытка получить имидазопиридазин (VIII) изомеризацией имидазо-1,2,4-триазепина (VII) в условиях максимального выхода первого (кипячение в смеси ДМФА-пиридин 1:1) не привела к положительному результату, что подтверждает существование двух описанных направлений конденсации диаминоимидазола (Ib) с 1,3-дифенилпропеноном.

Реакция монофенилзамещенного диаминоимидазола (Ib) с 3-арилпропанон-2-овыми кислотами, несмотря на наличие в каждом из исходных компонентов нескольких реакционных центров, протекает селективно и характеризуется образованием только соответствующих замещенных имидазо[1,5-b]пиридазина (VIIIб, в). Такой вывод сделан на основании данных методов ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 1). В ИК-спектрах полученных соединений проявляются полосы поглощения карбоксильных ($\nu_{C=O}$ 1720–1728, ν_{OH} 3460–3470 cm^{-1}) и аминных (δ_{NH} 1605–1610, ν_{NH} 3180–3210 cm^{-1}) групп. Наблюдаемые в масс-спектрах, максимальные по интенсивности пики ионов M^+ вместе с пиками двухзарядных ионов M^{2+} подтверждают ароматический характер синтезированных соединений VIIIб, в. Элиминирование непосредственно из M^+ группы $COOH$ с последующим отщеплением частиц HNCN и H_2NCN (соответственно ионы Φ_1 и Φ_2) подтверждает наличие в исследуемых соединениях карбоксильных и аминных групп. Последующие акты фрагментации связаны с деструкцией пиридазинового цикла в результате разрыва связей $C_{(2)}-C_{(3)}$ и $C_{(4)}-C_{(4a)}$. Такое направление распада подтверждает наличие арильного заместителя при атоме $C_{(4)}$. Так, образование ионов $\Phi_3 - [\Phi_1-ArC\equiv CH]^+$ и $\Phi_4 - [\Phi_2-ArC\equiv CH]^+$ возможно лишь для 4-арилзамещенных гетероциклов (IXa, б), так как в случае деструкции изомерных 2-арилзамещенных соединений наблюдалось бы элиминирование частиц $ArCN$.

Таким образом, в результате проведенных исследований удалось разработать методы синтеза на основе однотипных соединений – замещенных 1,2-диаминоимидазолов – различных представителей конденсированных азагетероциклов, содержащих в своем составе как шести-, так и семизвенные циклы.

1. В.П. Кругленко, Н.А. Ключев, В.П. Гнидец, М.В. Повстаной, О.А. Логунов // *Химия гетероцикл. соединений*. № 4. С. 551–554 (1998).
2. М.В. Повстаной, Н.А. Ключев, Е.Х. Данк, В.А. Идзиковский, В.П. Кругленко // *Журн. орг. хим.* вып. 2. С. 433–437 (1983).
3. В.П. Кругленко, Н.С. Паталаха, П.Б. Курапов, Н.А. Ключев, В.А. Идзиковский, И.И. Грандберг, М.В. Повстаной // *Химия гетероцикл. соединений*. № 5. С. 694–699 (1985).

4. В.П. Кругленко, В.А. Идзиковский, Н.А. Ключев, М.В. Повстяной // *Химия гетероцикл. соединений*. № 3. С. 386–389 (1988).
5. В.П. Кругленко, В.А. Идзиковский, Н.Н. Кобец, М.В. Повстяной // *Химия гетероцикл. соединений*. № 2. С. 234–236 (1990).
6. В.Д. Орлов, И.З. Папиашвили, М.В. Повстяной, В.А. Идзиковский // *Химия гетероцикл. соединений*. № 1. С. 93–97 (1983).
7. Н.С. Вульфсон, В.П. Заикин, А.И. Микая. *Масс-спектрометрия органических соединений*. М.: Химия, 1986.
8. П.Б. Терентьев, А.П. Станкявичус. *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*. Вильнюс: Мокслас, 1987, 280 с.
9. Г.М. Голубушина, Г.Н. Поштарук, В.А. Чуйгук // *Химия гетероцикл. соединений*. № 4. С. 846–850 (1974).

Структурный поиск информации по биологически активным красителям, содержащим азотистые гетероциклы

УЗ

Круковская Н.В., Хуторецкий В.М.

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
117913, Москва, Ленинский просп., 47*

Поиск химической информации максимально эффективен при совместном использовании библиографической базы данных (БД) СА и структурно-химической БД Registry. Библиографическая БД СА, доступная как на CD ROM, так и в удаленном режиме через STN, основана на печатном издании широко известного реферативного журнала Chemical Abstracts; аналогом БД Registry является Chemical Substance Index и Registry Handbook, существующие только в печатном виде. Общеизвестно, что электронные БД обладают более широкими возможностями, чем их печатные прототипы. Важнейшей из этих возможностей является структурный поиск, который в БД Registry проходит в самой большой на свете коллекции веществ. В этой БД собрана информация о 30 млн. веществ, количество которых за 2000-й год возросло на 5,5 миллионов. Структурный поиск позволяет находить вещества, для которых заранее неизвестны ни молекулярные формулы, ни химические названия.

Рассмотрим только 2 примера. В первом, для проверки предположения о том, что биологическая активность красителей связана с их способностью образовывать координационные соединения с металлами, требовалось найти работы по координационным соединениям, имеющим 3,5-дихлорпиридиновый фрагмент. Эта задача решается в 2 этапа: сначала в БД Registry провели структурный поиск по этому фрагменту, затем из полученных 2300 структур отобрали 131 координационное соединение. Второй этап — это поиск по полученному в БД Registry списку координационных соединений литературных ссылок. Таких работ оказалось 65.

С помощью тандема баз СА и Registry можно решить задачу, обратную первой. Была предпринята попытка оценить характерные общие структурные свойства красителей, обладающих биологической активностью. Для этого сначала надо было найти ссылки на документы, посвященные активности красителей как широкого класса веществ, а затем посмотреть, какие именно соединения упомянуты в данных работах. Это было сделано без обращения к первоисточникам, поскольку в БД (но не в журнале!) СА в записи помимо реферата содержатся индексные термины, где в виде регистрационных номеров приведены те соединения, новая информация о которых сообщается в первоисточнике. По тем регистрационным номерам, для которых была приведена биологическая активность (у них имела роль «биологическое исследование»), в Registry было выведено на запись несколько десятков структурных формул искоемых соединений.

Совместное использование СА/Registry позволяет решать множество других поисковых задач, не разрешимых иными способами.

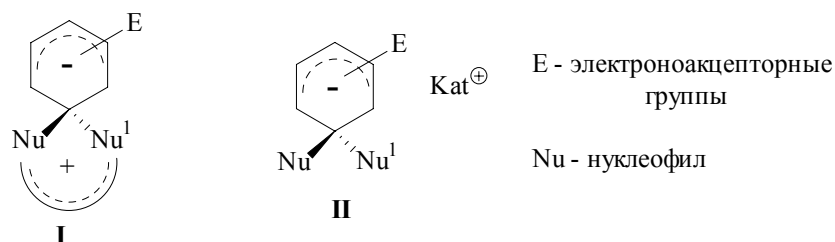
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований по проектам № 00-03-32721а, № 01-07-90040а.

Биполярные спиро-гетероциклы, включающие суперэлектрофильный фрагмент

Курбатов С.В., Воронина В.А., Олехнович Л.П.

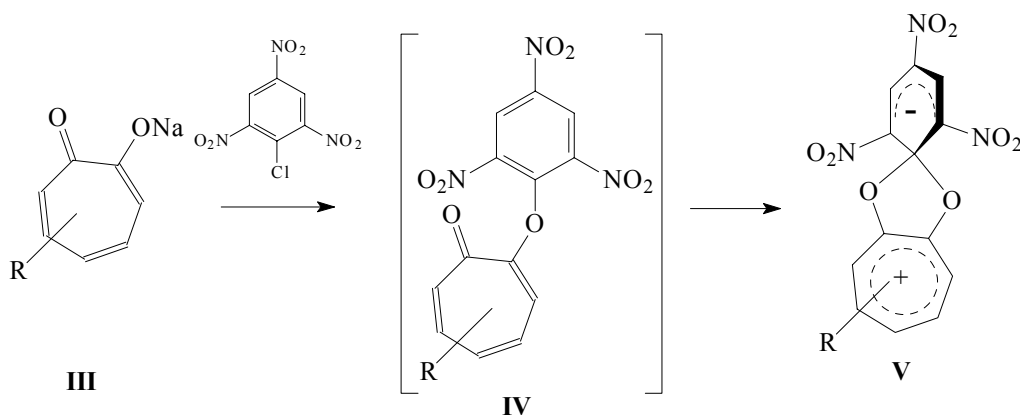
Ростовский государственный университет, химический факультет
344090, Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7

Биполярные спироциклические σ -комплексы (**I**) – устойчивые, препаративно выделяемые интермедиаты внутримолекулярного нуклеофильного ароматического замещения, дают ценную, недостижимую в большинстве иных органических реакций возможность – экспериментально изучать структуры, моделирующие ключевые точки на ППЭ процессов S_NAr .



Одним из первых примеров является продукт взаимодействия Na-соли трополона (**III**) с пикрилхлоридом, являющийся не пикриловым эфиром (**IV**), а биполярным спироциклом (**V**) [1].

Схема 1



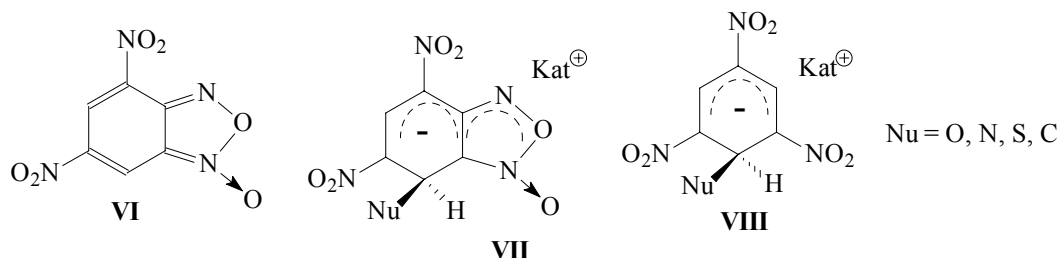
R = 3,7-ди(CH₂Ph); 3,5,7-три-(CH₃)

В отличие от большого числа разнообразных анионных σ -комплексов типа Мейзенгеймера-Яновского (**II**) обсуждаемые спироциклы представлены лишь небольшим числом производных трополона и его гетероаналогов [2], а также оксиаральдегидов и их иминов [3]. Причины такого дисбаланса понятны: для того, чтобы биполярный спиро- σ -комплекс (например **V**) был термодинамически стабильнее своего открытоцепного синтетического предшественника, необходимо выполнение ряда жестких условий:

- повышенная способность электрофильного фрагмента к делокализации отрицательного заряда;
- наличие группировки атомов, образующих при спироциклизации устойчивый катион;
- оптимальная геометрия реакционного узла.

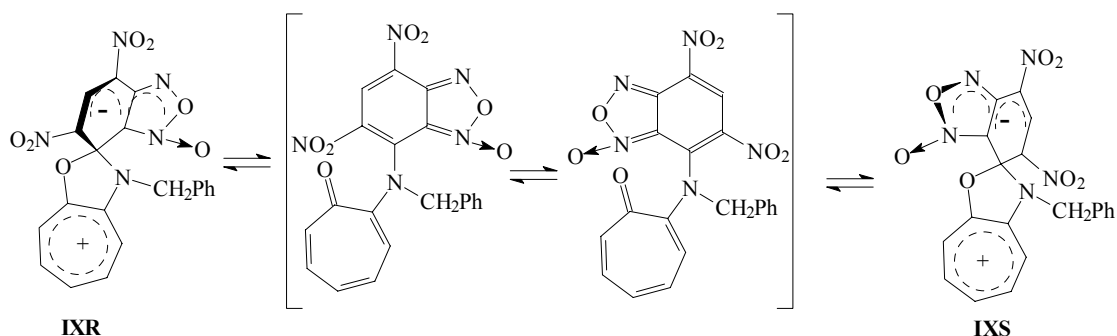
Данное сообщение посвящено применению этих теоретически простых принципов в синтезе и исследовании новых биполярных спироциклов.

Известно, что 4,6-динитробензофуросан (ДНБФ) (VI) является суперэлектрофилом [4], превосходящим по силе катион *p*-нитрофенилдиазония и образующим анионные σ -комплексы (VII), которые более чем на 10 порядков устойчивее аналогичных производных 1,3,5-тринитробензола (VIII) [5].

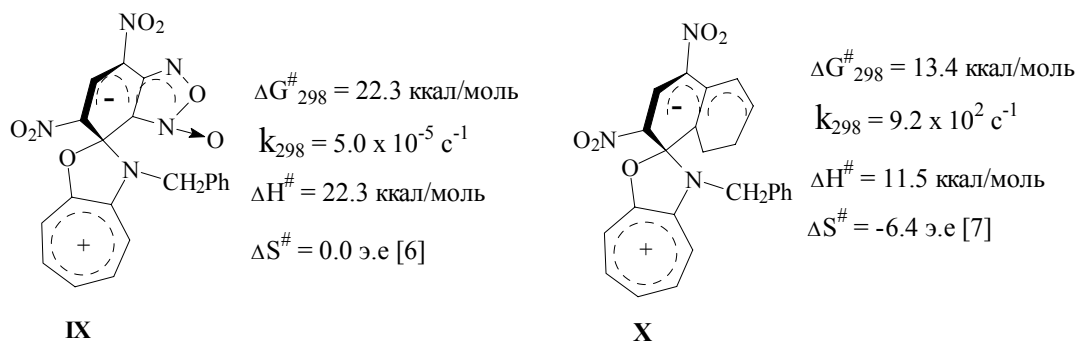


Синтезированные нами биполярные спироциклические σ -комплексы на основе динитробензофуросана и производных трополона продемонстрировали также очень высокую устойчивость [6].

Схема 2



Комплексы с неодинаковыми нуклеофильными центрами и асимметричным электрофилом содержат стереогенный спироуглеродный центр и, следовательно, являются хиральными. Введение в ближайшее окружение хирального центра диастереотопной $-\text{CH}_2\text{Ph}$ -группы позволяет измерить энергетические барьеры энантиомеризации (схема 1) методом динамического ЯМР без предварительного разделения изомеров [6,7].



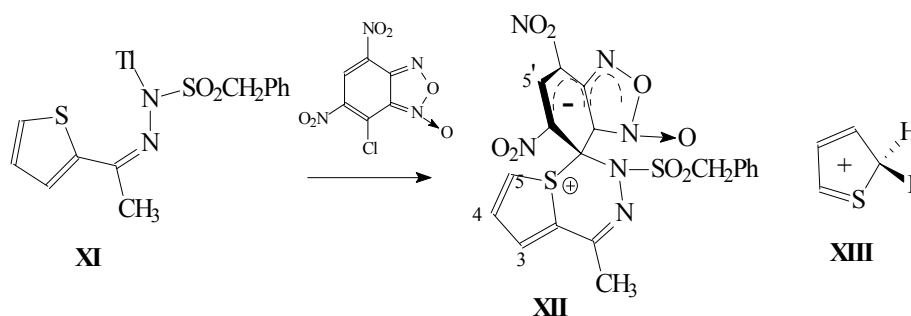
Сравнение приведенных параметров $R \rightleftharpoons S$ энантиомеризации (IX) и (X), характеризующих прочность спироциклов, показывает, что замена динитронафтила на динитробензофуросан

повышает кинетическую устойчивость примерно на 7 порядков. Такую сверхстабильность как анионных, так и биполярных σ -комплексов обуславливают две основные причины:

- сильное электроноакцепторное действие анелированного фуроксанового цикла;
- нарушение сопряжения при образовании σ -комплекса (VII) не столь значительно (по сравнению с бензольной (VIII)) дестабилизирует бензофуоксановую систему (VI) вследствие ее изначально низкой ароматичности [8].

При взаимодействии TI-соли бензилсульфонилгидразона α -ацетилтиофена (XI) с 7-хлор-4,6-динитробензофуоксаном образуется биполярный спироцикл (XII).

Схема 3

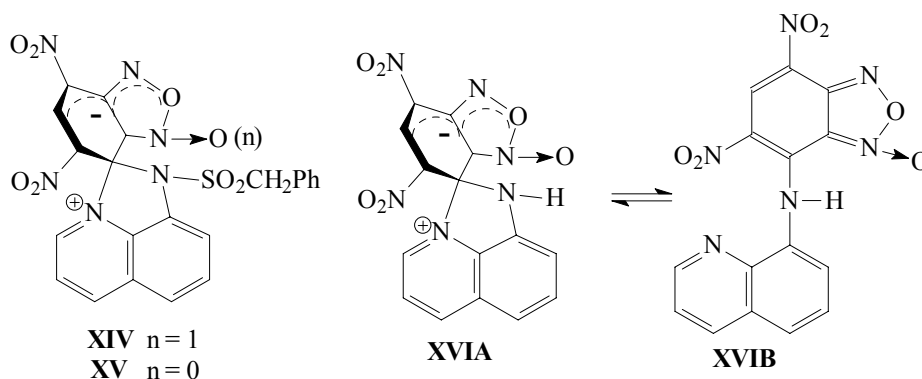


Сигнал фуоксанового протона (5') претерпевает резкий сильнополюсный сдвиг ($\sim 0,6$ м.д.) и лежит в области 8,5 м.д., характерной как для анионных [5], так и для биполярных [6] σ -комплексов. Сигналы протонов 3 и 5 тиофенового цикла сдвигаются в слабое поле на $\sim 0,3$ м.д. Метиленовая группа проявляется в виде слегка уширенного квартета, индицирующего образование хирального центра и свидетельствующего о протекании процесса $R \rightleftharpoons S$ энантиомеризации.

Внутримолекулярное взаимодействие тиофенового и ДНБФ фрагмента отличается от межмолекулярного. Исследования комплексообразования π -избыточных гетероциклов с ДНБФ, проведенные Ф. Террье и сотрудниками показали, что гетероциклы реагируют своими α -положениями, а если α -положение занято заместителями, то β -положениями [9]. Подобные (XIII) катионные σ -комплексы, в том числе протонированные [10], достаточно стабильны и четко идентифицируются по химическому сдвигу (5....5,5 м.д.) сигнала протона при sp^3 гибридном атоме С тиофенового цикла. Все 3 тиофеновых протона находятся в области 7,1–7,6 м.д., что исключает как σ -комплексообразование, так и электрофильное замещение по β -положению. Необходимо отметить, что электрофильные реакции по атому серы немногочисленны и ограничиваются взаимодействием с сильными алкилирующими агентами [11]. Нами получены также подобные (XII) спироциклы на основе α -ацилфурана и α -ацил- β -метилтиофенола.

Суперэлектрофильность ДНБФ проявляется также при взаимодействии с производными 8-аминохинолина.

Схема 4

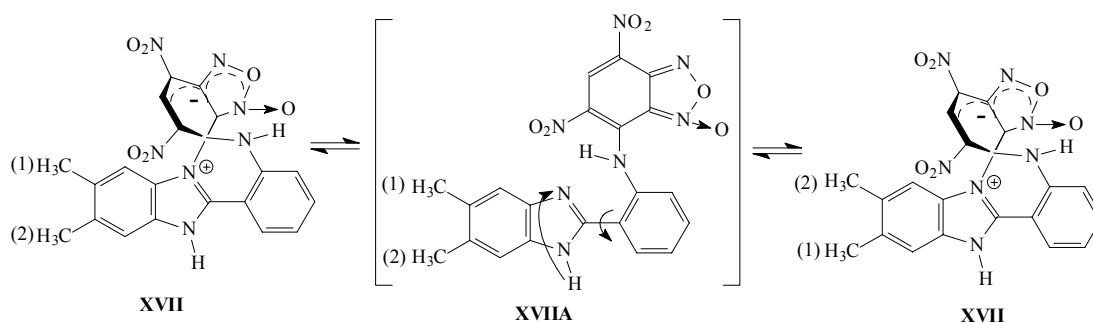


Сигналы α - и γ -протонов хинолинового цикла (XIV) лежат в области 9,8 и 9,4 м.д. соответственно, что характерно для N-алкилированных по циклическому азоту солей хинолина [12]. Квартет метиленовой группы при нагревании раствора (XIV) обратимо эволюционирует в синглет, свидетельствуя о протекании $R \rightleftharpoons S$ энантиомеризации (XIV): $k_{298} = 1,9 \times 10^{-2} \text{ с}^{-1}$, $\Delta G^\ddagger_{298} = 19,8 \text{ ккал/моль}$.

Динитробензофуросиламинохинолин (XVI) в полярных растворителях существует преимущественно в спироциклической форме (XVIA), а в неполярных – (XVIB). Даже динитробензофуразан, обладающий лишь незначительно меньшей электрофильностью по сравнению с ДНБФ, хотя и образует, судя по химическим сдвигам индикаторных протонов, биполярный спироцикл (XV), настолько понижает кинетическую устойчивость последнего по сравнению с (XIV), что процесс $R \rightleftharpoons S$ энантиомеризации не удастся затормозить даже при охлаждении раствора до -70°C .

Во всех обсуждаемых случаях в таутомерную систему вводилась диастереотопная метка, позволяющая не только фиксировать хиральные спироциклические состояния молекулы, но и методом ДЯМР количественно определять параметры устойчивости σ -комплексов. Использование в качестве нуклеофила бензимидазольного фрагмента не требует этого, синтетически не всегда осуществимого введения $-\text{CH}_2$ -группы.

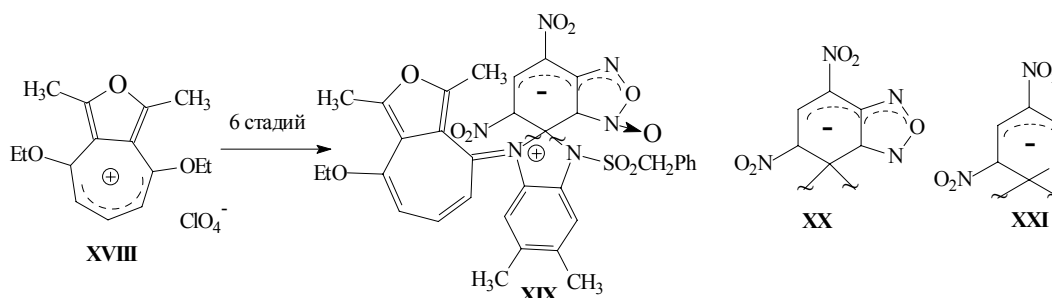
Схема 5



При нагревании раствора (XVII) сигналы CH_3 -группы обратимо коллапсируют в синглет, индицируя обратимое замыкание-размыкание спироцикла и связанные с ним $N^1 \rightleftharpoons N^3$ прототропный сдвиг и вращение вокруг связи бензимидазол-фенил: $k_{298} = 0,3 \text{ с}^{-1}$, $\Delta G^\ddagger_{298} = 18,1 \text{ ккал/моль}$, $\Delta H^\ddagger = 23,3 \text{ ккал/моль}$, $\Delta S^\ddagger = 17,8 \text{ э. е.}$

Необходимо подчеркнуть, что при попытках заменить суперэлектрофильный динитробензофуросан на обычные асимметричные электрофилы (динитронафталин, динитрохинолин, динитропиридин) биполярные спироциклы, подобные (XII, XIV, XVI, XVII), не образовывались. В то же время эти относительно слабые электрофилы образуют весьма прочные σ -комплексы с N, S-гетероаналогами трополона [7]. Это связано, по-видимому, с высокой стабильностью тропилиевого катиона.

Исходя из этого на основе недавно синтезированного катиона (XVIII) [13] нами были синтезированы спироциклы (XIX-XXI).



Их кинетическая устойчивость уменьшается в ряду (XIX) > (XX) >> (XXI).

Дополнительным мотивом, побуждающим к исследованиям в данной области, может быть высокая и разнообразная биологическая активность бензофуроксанов и бензофуразанов, в том числе и их нитропроизводных, способных образовывать комплексы Мейзенгеймера с сульфгидрильными и аминогруппами [14]. Обсуждаемые соединения могут (в зависимости от строения таутомерной системы) или образовывать жесткие трехмерные структуры, или лабильные, часто равновесные «открыто»-спироциклические системы с сильным внутримолекулярным разделением зарядов, что, вероятно, расширяет их возможности селективно и потенциально полезно взаимодействовать с биомолекулами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-33496а) и программы «Фундаментальные исследования высшей школы в области естественных и гуманитарных наук. Университеты России» (проект № 991440).

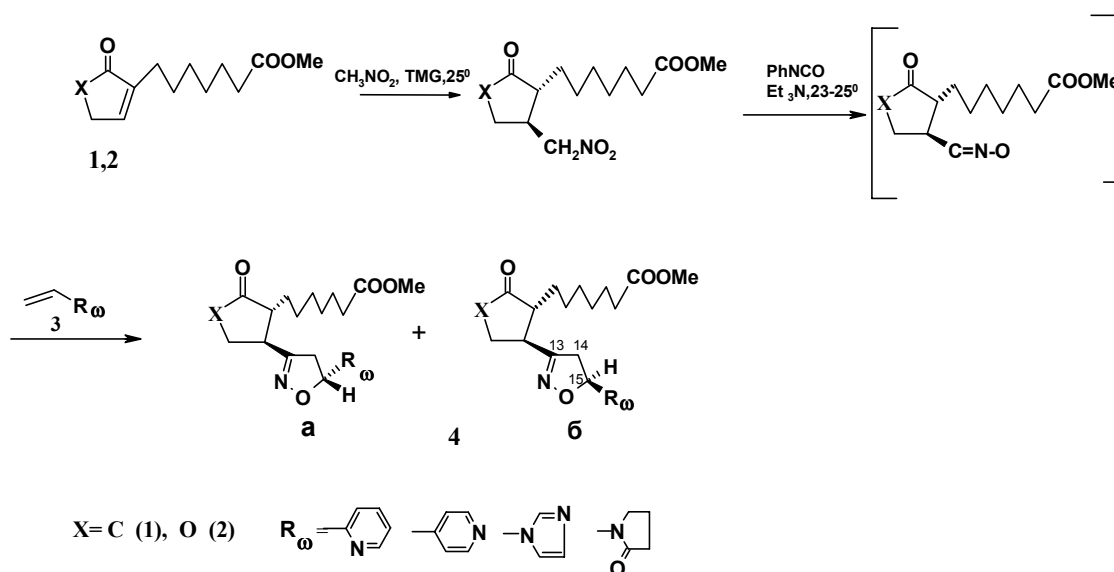
1. В.И. Минкин, Л.П. Олехнович, Ю.А. Жданов, И.Е. Михайлов, З.Н. Бударина, Н.М. Иванченко. *Докл. АН СССР*, **219**, 357 (1974).
В.И. Минкин, Л.П. Олехнович, Ю.А. Жданов, З.Н. Бударина, В.П. Метлушенко, И.Б. Оренштейн. *ЖОрХ*, **13**, 777 (1977).
2. Л.П. Олехнович, Н.Г. Фурманова, В.И. Минкин, Ю.Т. Стручков, О.Е. Компан, З.Н. Бударина, И.А. Юдилевич, О.В. Эрюжева. *ЖОрХ*, **18**, 465 (1982).
С.В. Курбатов, З.Н. Бударина, Л.П. Олехнович, Н.Г. Фурманова, А.В. Лесин, О.Е. Компан, Л.М. Ягупольский, В.И. Минкин, Ю.А. Жданов. *ЖОрХ*, **24**, 913 (1988).
Н.Г. Фурманова, А.В. Лесин, С.В. Курбатов, Н.И. Кириллова, А.И. Гусев, З.Н. Бударина, Л.П. Олехнович. *ЖОрХ*, **27**, 1151 (1991).
3. Л.П. Олехнович, И.Е. Михайлов, В.И. Минкин, Н.Г. Фурманова, О.Е. Компан, Ю.Т. Стручков, А.В. Лукаш. *ЖОрХ*, **18**, 484 (1982).
4. F. Terrier, F. Millot, W.P. Norris. *J.Am.Chem.Soc.*, **98**, 5883 (1975).
5. F. Terrier, E. Kizilian, J. mC Halle, E. Buncel. *J.Am.Chem.Soc.*, **114**, 1740 (1992).
6. С.В. Курбатов, З.Н. Бударина, Г.С. Васляева, Н.И. Борисенко, А.П. Князев, В.И. Минкин, Ю.А. Жданов, Л.П. Олехнович. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1509 (1997).
7. L.P. Olekhovich, Z.N. Budarina, A.V. Lesin, S.V. Kurbatov, G.S. Borodkin, V.I. Minkin. *Mendeleev Commun.*, 162 (1994).
8. D. Vichard, J.C. Halle, B. Huguet, M.J. Pouet, D. Riou, F. Terrir. *Chem. Commun.*, 791 (1998).
9. F. Terrir, J.C. Halle, M.P. Simonnin, M.J. Ponet. *J. Org. Chem.*, **49**, 4363 (1984).
10. Л.И. Беленький, А.П. Якубов, Я.Л. Гольдфарб. *Ж.ОрХ*, **11**, 424 (1975).
11. *Получение и свойства органических соединений серы*. М., Химия, 1998, 557 с.
12. Д.В. Воробьев, Ю.В. Тихонова, Д.Г. Ким, А.В. Белик. *ХГС*, 781 (1997).
13. Е.П. Олехнович, С.Л. Борошко, Г.С. Бородин, И.В. Коробка, В.И. Минкин, Л.П. Олехнович. *Ж.ОрХ*, **33**, 267 (1997).
14. Л.И. Хмельницкий, С.С. Новиков, Т.И. Годовикова. *Химия фуроксанов. Реакции и применение*. М., Наука, 1996. 430 с.

Модифицированные простагландины, содержащие гетероциклические фрагменты. Синтез и биологическая активность

Лахвич Ф.А., Королева Е.В., Пашковский Ф.С.

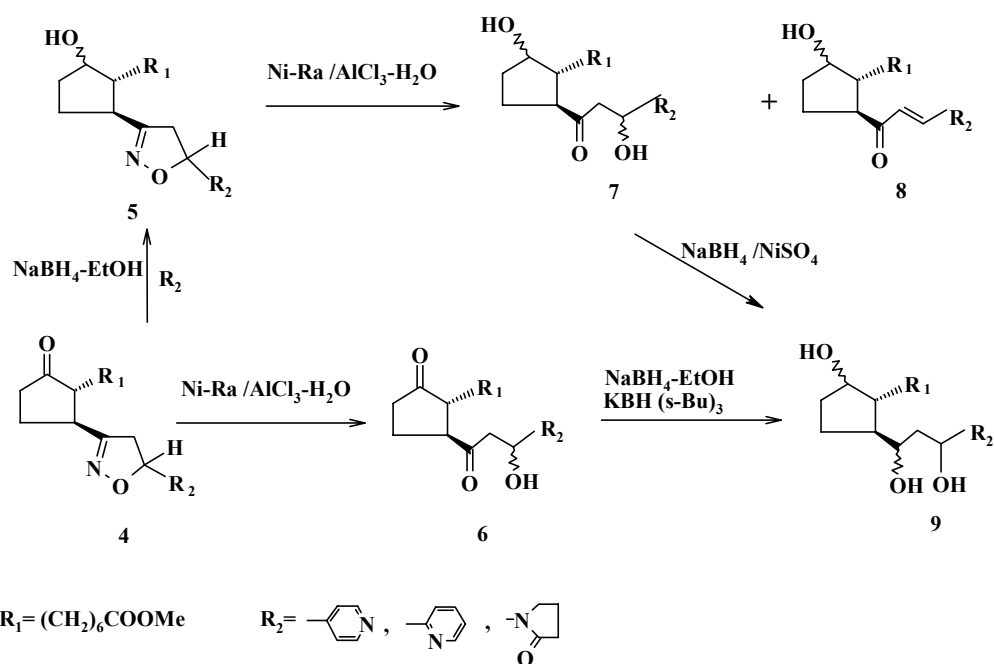
Институт биоорганической химии НАН Беларуси
220141, Минск, ул. акад. Купревича, 5/2

На основе 2-(6-карбоксихексил)циклопент-2-ен-1-она **1** и 3-(6-карбометоксигексил)-фуран-2(5H)-она **2** с применением нитрилоксидной методологии [1-4] синтезированы новые биологически активные простаноиды:



15-Гетероарил(алкил)-13,15-изоксазолопростаноидов **4** синтезированы с использованием в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения непредельных соединений **3**, с гетероциклом в качестве α -заместителя (2-винил- и 4-винилпиридин, 1-винилимидазол, 1-винилпирролидон-2). Простаноиды **4** являются синтетическими аналогами 11-дезоксипГЕ с природной α -цепью и модифицированной ω -цепью, содержащей изоксазолиновый цикл и связанные с ним 2- и 4-пиридиновый, имидазольный и пирролидиновый циклы в качестве активных фармакофоров. Селективное восстановление C^9 -кетофункции в простаноидах **4** приводит к 9 α -гидроксипростаноидам **5** серии F.

В свою очередь, простаноиды **4** и **5** можно рассматривать в качестве синтетических предшественников других модифицированных ПГ, имея в виду способность функциональных групп и изоксазолинового цикла в этих соединениях к восстановительным трансформациям. Так, с использованием методов, описанных ранее [2-4], на основе соединений **4** и **5** были получены новые модифицированные 11-дезоксипростагландины. В полученных соединениях C_{13} - C_{14} фрагмент ω -цепи простаноида соответствует одному из возможных вариантов реализации латентной бифункциональности изоксазолинового цикла. Например, восстановительное расщепление изоксазолинового цикла в простаноидах **4** и **5** под действием $Ni/Ra-AlCl_3-MeOH-H_2O$ приводит к производным **6** и **7** соответственно, содержащим в ω -цепи бифункциональную группировку β -гидроксикетона и энкетона.



В зависимости от структуры синтетические простагоиды проявляют радиомодулирующую, гастропротекторную, антиагрегационную, иммуномодулирующую активность в концентрациях 10^{-6} – 10^{-7} моль/литр. Исследование таких химически и метаболически стабильных аналогов простагландинов в качестве потенциальных терапевтических средств представляется перспективным, поскольку эти соединения малотоксичны и, следовательно, будут вызывать меньше нежелательных последствий по сравнению с известными препаратами.

1. Ф.А. Лахвич, Е.В. Королева, *ЖОрХ*, **35**, № 12, 1749 (1999).
2. Е.В. Королева, Ф.А. Лахвич, *ХГС*, № 4, 521 (1994).
3. Е.В. Королева, Я.М. Каток, Т.В. Черникова, Ф.А. Лахвич, *ХГС*, № 2, 252 (1999).
4. Ф.С. Пашковский, Я.М. Каток, Е.В. Королева, Ф.А. Лахвич, *ХГС*, № 11, 1557 (2000).

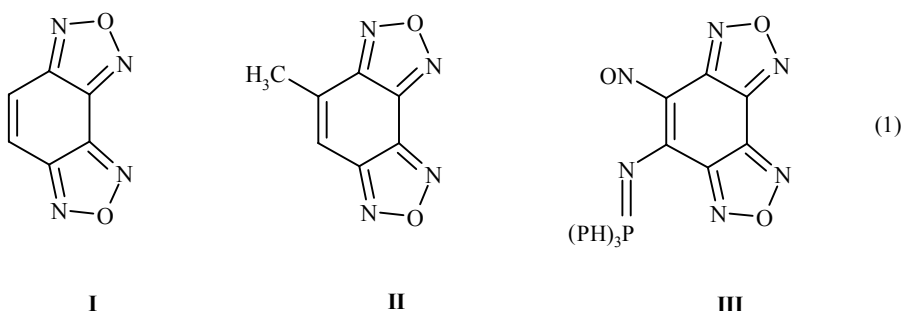
Синтезы замещенных бензодифуранов

У1

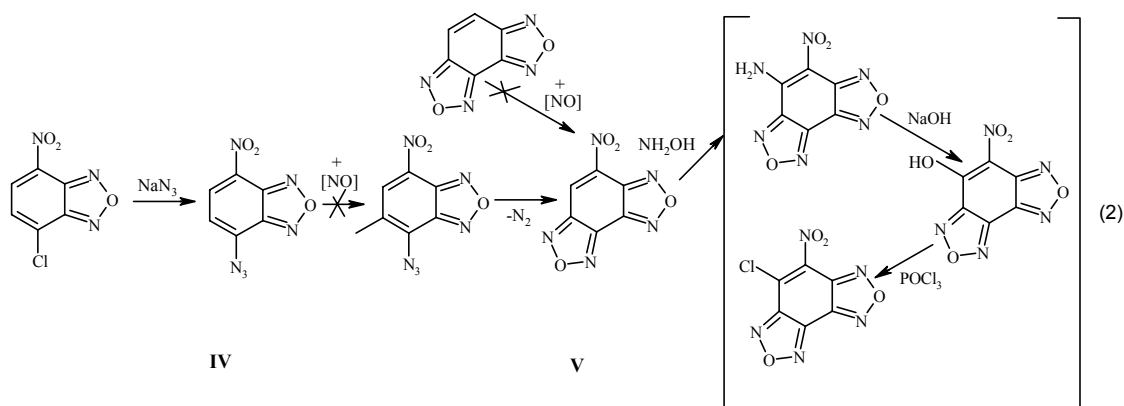
Левинсон Ф.С., Ефимов С.И., Евгеньев М.И., Ермолаева Е.А., Фаляхов И.Ф.

Казанский государственный технологический университет
420015, Казань, ул. К. Маркса, 68

Бензодифураны как производные бензофуразана представляют большой интерес и с научной точки зрения, и с точки зрения поиска биологически активных соединений. Между тем они практически не изучены. Достаточно отметить, что кроме собственно бензодифуразана (I) [1, 2] известны лишь такие его моно- и дизамещенные, как соответственно метилбензодифуран (II) и нитрозоиминофосфоранбензодифуран (III) [1-3].



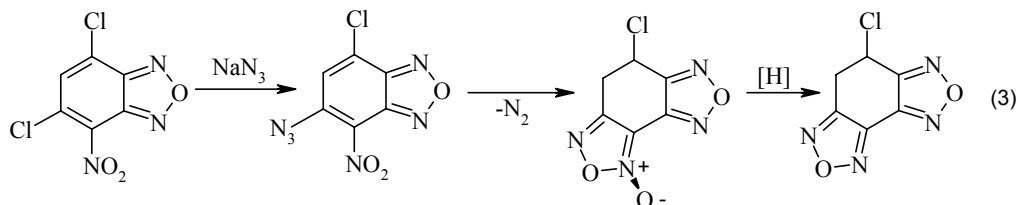
В настоящей работе приведены результаты наших исследований в области синтеза замещенных I. На 1-м этапе экспериментально проверялись пути получения нитробензодифуразана (II), приведенные на схеме (1). В случае успеха это сулило возможность выхода на синтез хлорнитробензодифуразана. Показанная ниже последовательность превращений является типичной в ряду соединений II и используется для синтеза активных электрофилов [4]



В противоположность бензодифурану [5] I не нитруется серно-азотной кислотной смесью (САКС), а также нитратом калия в серной кислоте и нитроолеумной смесью при температурах от 25 до 100°C. Поскольку бензофуразан и ряд его замещенных гладко нитруются САКС [4, 6-8] (и это указывает на отсутствие пространственных препятствий со стороны гетерофрагмента), то химическая инертность I, по-видимому, обусловлена сильным дезактивирующим влиянием двух циклов.

Не привели к соединению V также попытки нитрозирования IV, полученного известным методом [6], нитритом калия в среде соляной или серной кислоты при температурах до 60°C

Дезоксигенированием 4-хлор-6,7-фуроксанобензофуразана (VI) было получено его производное VII.



Заметим, что нами существенно улучшена методика синтеза соединения VI. Ранее его получали в среде метанол-ацетон-вода при обработке 4,6-дихлор-7-нитробензофуразана на холоду азидом натрия, выделяя промежуточное 6-азидозамещенное и переводя его плавлением в VI с общим выходом 30% [8].

В среде уксусной кислоты оказалось возможным совместить обе стадии. При этом водный азид натрия добавляли к суспензии VI при 20°C и далее массу нагревали 2,5 часа на кипящей водяной бане. Соединение VII получали сразу в индивидуальном виде: выход 92%, $T_{пл} = 89^\circ\text{C}$ (лит. [8] $T_{пл} = 87-88^\circ\text{C}$).

Попытки восстановить VI азидом натрия при нагревании в уксусной кислоте или этиленгликоле (один из приемов перевода бензофуоксанов в бензофуразаны [9-11]) оказались безуспешными. Соединение VII удалось синтезировать путем взаимодействия VI с трифенилфосфином (ТФФ). Наилучший результат получен в случае ксилола дозировкой ТФФ в раствор VI при 100-105°C, VII выделяли перегонкой в вакууме (выходы 52-56%; $T_{кип.} = 130-135^\circ\text{C}$ при 3-4 мм рт. ст.), а аналитический образец готовили перекристаллизацией из изопропанола (белые иглы с $T_{пл} = 56^\circ\text{C}$, растворимые в большинстве органических растворителей, нерастворимые в воде, R_f 0,7 (толуол)). В ПМР-спектре четко фиксируется водород бензосистемы с химическим сдвигом 8,67 м.д., а в ИК-спектре – бензодифуразановый фрагмент, характеризуемый двумя полосами в области 1670 см^{-1} и 1590 см^{-1} . Эти данные в совокупности с результатами элементного анализа однозначно доказывают структуру VII.

Для оценки степени подвижности атома C1 соединение VII вводилось в реакции с аминами. С анилином взаимодействия VII не обнаружено ни при комнатной температуре, ни при нагревании. Примером взаимодействия VII с алифатическими аминами может служить его реакция с морфолином. При двадцатикратном избытке нуклеофила, взятого и в качестве среды, процесс заканчивается через 100 мин при 20-25°C.

Информация о полученных по реакции (4) продуктах (ДМСО, 20-25°C) приведена в таблице 1.

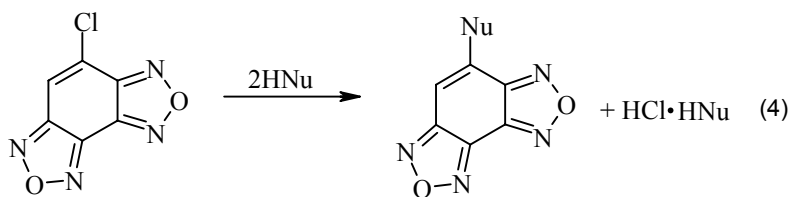
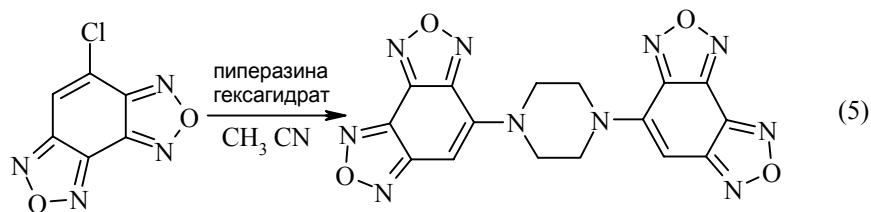


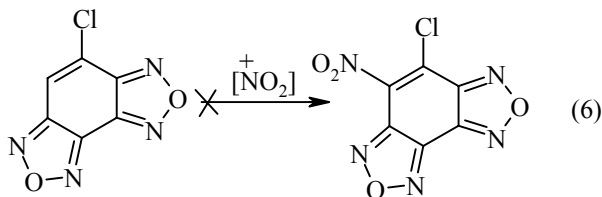
Таблица 1. Результаты взаимодействия хлорбензодифуразана с аммиаком и алифатическими аминами

	NH ₂	NHCH ₃	N(CH ₃) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂			
$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	154-155	81-82	119-120	97-98	107-108	111-112	137-138
R_f , (толуол)	0,14	0,69	0,44	0,53	0,45	0,58	0,12
Выход, %	81	75	78	81	85	70	84

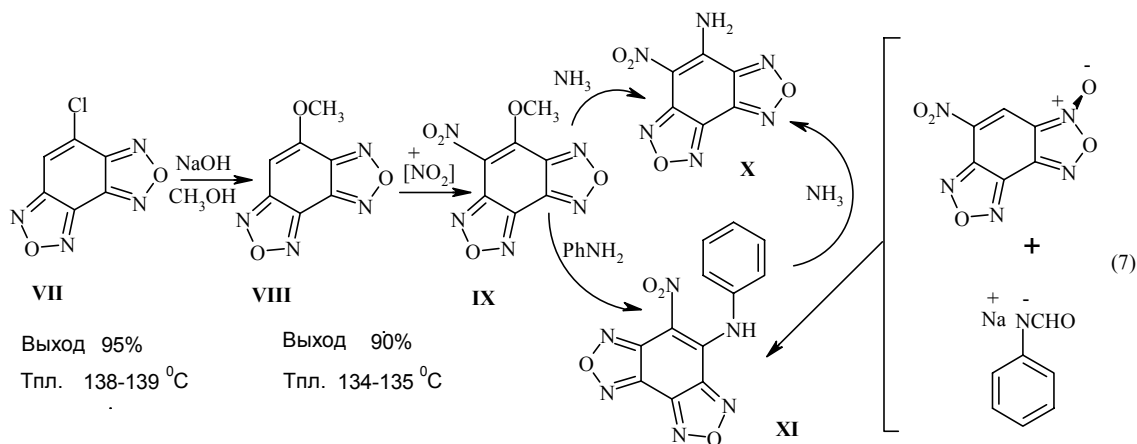
Следует отметить, что 4-хлорбензофуразан с морфолином реагирует лишь при 50-60°C, а 4-хлор-7-нитробензофуразан при комнатной температуре, причем с большей легкостью. Из приведенных данных следует, что подвижность атома C1 в VII является промежуточной между таковой в 4-хлорбензофуразане и 4-хлор-7-нитробензофуразане. В сравнении же с *o*- и *p*- моно-нитрохлорбензолами и 2,4-динитрохлорбензолом (ДНХБ) соединение VII более близко к последнему. Это подтверждается и результатами взаимодействия пиперазина с электрофилами разной силы. Малоактивные субстраты (нитрохлорбензолы, 2-бромпиридин) дают с пиперазином при нагревании в жестких условиях продукты со свободной N-H-группой, а с ДНХБ реакция идет при 20-25°C по обоим реакционным центрам. В случае VII его реакция с пиперазином протекает как и с ДНХБ (25°C, 48 час, выход 85%, $T_{пл} = 110^{\circ}\text{C}$).



При обработке САКС VII ведет себя как и I, т.е. также не нитруется. Это неудивительно, поскольку влияние фуразановых фрагментов усиливается электроноакцепторностью хлора и связанным с его присутствием в молекуле стерическим фактором.



Задача введения нитрогруппы в бензодифуразановую систему была решена при замене атома C1 на CH_3O -группу. Необходимый продукт был получен с количественным выходом при взаимодействии VII с метанольной щелочью (20°C, 1,5 часа). Структура соединения VIII доказана комбинацией данных элементных анализов, ИК- и ПМР-спектроскопии, а также методом РСА. VIII гладко нитруется подобно 4-метоксибензофуразану [6] и 4-метокси-7-нитробензо-фуразану серно-азотной кислотной смесью при комнатной температуре с высоким выходом. Структура соединения IX доказана данными ИК- и ПМР-спектроскопии, методом РСА, а также встречными синтезами продуктов X и XI.



На рисунках 1 и 2 представлен вид молекул VIII и IX.

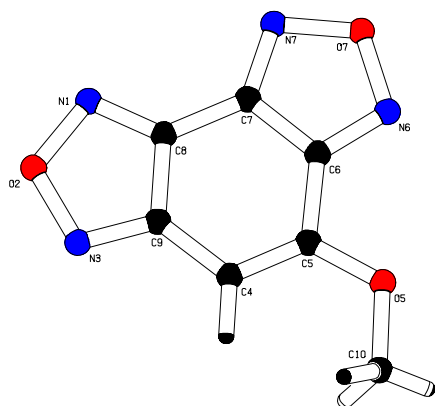


Рис. 1. Геометрия молекулы метоксибензодифуразана (VIII) в кристалле.

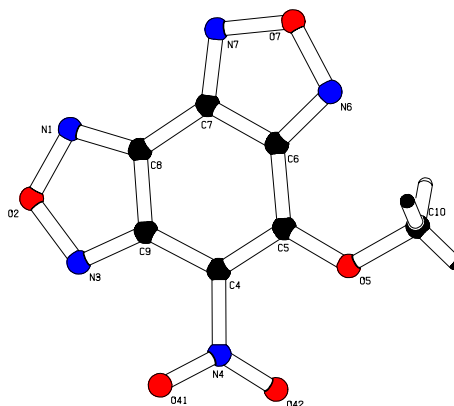


Рис. 2. Геометрия молекулы метоксинитробензодифуразана (IX) в кристалле.

Длины связей, величины валентных и торсионных углов бензодифуразанильного фрагмента в этих соединениях совпадают в пределах ошибки эксперимента. Указанные параметры остаются одинаковыми и в случае соединения III [3]. 12-членный цикл, образованный 6-членным кольцом и двумя фуразановыми, является практически плоским (отклонение атомов от плоскости не превышает 0,02 Å). Эта закономерность характерна для большинства ранее изученных бензофуразаносодержащих соединений [3, 12-16]. Метоксигруппа в VIII располагается в плоскости трицикла. Введение нитрогруппы (повернута вокруг связи C-N на 37 градусов) приводит к отклонению атомов O₍₅₎ и C₍₁₀₎ от этой плоскости соответственно на 0,003 и 0,140 Å. При этом валентный угол C₍₅₎-O₍₅₎-C₍₁₀₎ увеличивается на 5,1 градуса, а O₍₅₎-C₍₅₎-C₍₄₎ уменьшается на 8,3 градуса. Связь C₍₄₎-C₍₅₎ удлиняется на 0,03 Å при переходе от VIII к IX. Указанные изменения приводят к повороту метильного фрагмента метоксильной группы в IX вокруг атома кислорода O₍₅₎ в направлении ближнего фуразанового цикла.

Небольшой поворот нитрогруппы относительно плоскости бензосистемы в IX предполагал (при учете электроакцепторного действия фуразановых фрагментов) достаточно высокий уровень подвижности CH₃O-группы. Это и было подтверждено при проведении реакций IX с арилами (25°C, ДМФА, 1 экв. нуклеофила); длительность процессов зависит от природы заместителя в анилине. Реакции с анилинами, имеющими донорные заместители, заканчиваются в течение 3-4 минут. При наличии менее донорных заместителей (H, 4-C₆H₅, 4-C₆H₄-4'-NO₂, 3-Cl, 4-Cl, 4-F и 4-J) – в течение 15-20 минут. Присутствие слабых акцепторных группировок (4-N=N-C₆H₅, 3-CF₃, 4-COOH, 4-COOCN₃, 4-COOC₂H₅, 4-COCH₃, 4-CONH₂) повышает длительность реакции до 40 минут, сульфаниламидных заместителей – до 4-5 часов. В случае *пара*-нитроанилина требуется нагревание до 55-60°C. В этих условиях для завершения взаимодействия достаточно 4 часов.

Эти особенности являются общими для реакций нуклеофильного замещения в ароматических и гетероароматических системах. Информация об условиях реакций и полученных продуктах приводится в таблице 2.

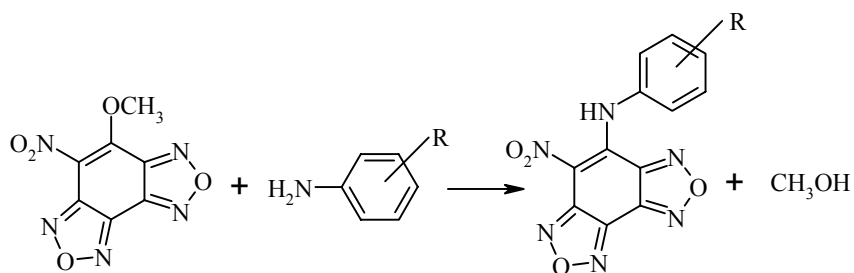
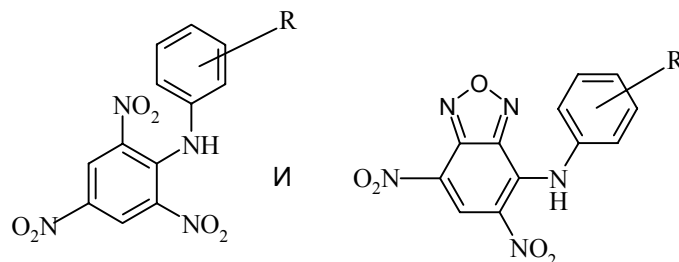


Таблица 2. Условия и результаты взаимодействия замещенных анилинов с метоксинитробензо-дифураном

№	R	Время реакции, мин.	Выход, %	R _f (толуол-этилацетат 2:1)	T _{пл} , °C (растворитель для кристаллизации)	Цвет продукта
1	H	15	99	0,64	206-207* (толуол)	золотисто-желтый
2	4-OH	3	83	0,44	210-212 (ИПС-гексан)	интенсивно-желтый
3	4-OCH ₃	3	94	0,52	183-184 (ацетон-ИПС)	желтый
4	4-OC ₂ H ₅	3	70	0,63	173-174 (ацетон-ИПС)	пурпурно-красный
5	4-CH ₃	3	91	0,65	209-210 (ацетон-ИПС)	оранжевый
6	4-C ₂ H ₅	3	80	0,90	159-160 (ацетон-ИПС)	оранжевый
7	4-COOH	40	99	0,35	263-264* (ацетон-ИПС)	темно-желтый
8	4-COOCH ₃	40	72	0,63	241-242 (ацетон-ДМФА)	светло-желтый
9	4-COOC ₂ H ₅	40	89	0,67	203-204 (ацетон-ИПС)	интенсивно-желтый
10	4-COCH ₃	40	72	0,62	237-238 (ацетон-ИПС)	желтый
11	4-CONH ₂	40	69	0,03	269-270* (ацетон-ДМФА)	лимонно-желтый
12	2-NH ₂	10	54	0,57	152-154 (ИПС)	кремовый
13	3-CF ₃	40	91	0,78	157-158 (ацетон-ИПС)	бледно-желтый
14	3-Cl	20	89	0,75	187-188 (ацетон-ИПС)	желтый
15	4-Cl	20	91	0,77	219-220 (ацетон-ИПС)	темно-желтый
16	4-F	20	75	0,78	221-222 (ацетон-ИПС)	желто-зеленый
17	4-J	20	89	0,94	225-226 (ацетон-ИПС)	желто-зеленый
18	4-NO ₂	240	27	0,53	265-266 (ацетон-ДМФА)	желтый
19	4-SO ₂ NH ₂	300	71	0,13	257-258* (ЛУК-ДМФА)	желто-оранжевый
20	4-SO ₂ NHC(NH)NH ₂	240	70	0,01	275-276* (ЛУК-ДМФА)	бледно-желтый
21	4-SO ₂ NHC(O)CH ₃	300	72	0,15	255-256* (ЛУК-ДМФА)	лимонный
22	4-C ₆ H ₅	15	88	0,69	195-196 (ацетон-ИПС)	красный
23	4-C ₆ H ₄ -4'-NO ₂	20	82	0,70	227-228 (ацетон-ДМФА)	желтый
24	4-N=N-C ₆ H ₅	40	82	0,85	235-236 (ацетон-ДМФА)	кирпично-красный

*Вещество плавится с разложением.

Предполагается в дальнейшем определить NH-кислотность некоторых из полученных нами соединений. Наличие информации по pK_a двух других базовых соединений:



позволит провести сопоставление электроноакцепторного действия нитробензофуразанильного фрагмента на NH-центр с действием тринитрофенильного и динитробензофуразанильного фрагментов.

1. H. Goldschmidt, J. Strauss // *Chem. Ber*, **20**, 1607-1611 (1887).
2. W. Borshe., H. Weber // *J. Libiegs. Ann. Chem.*, **489**, 270-295 (1931).
3. T.S. Cameron, C.K. Prout // *J. Chem. Soc.*, C, **17**, 2285-2288 (1969).
4. D. Dal Monte, E. Sandri, P. Mazzaracchio // *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*, **26**, 2, 165-180 (1968).
5. Л.И. Хмельницкий, С.С. Новиков, Т.И. Годовикова. *Химия фуроксанов. Реакции и применение*. 2-е изд., перераб. и доп. // М.: Наука, 1996. 430 с.
6. P.B. Ghosh, M.W. Whitehouse // *J. Med. Chem.*, **12**, 505-507 (1969).
7. A.J. Boulton, P.B. Ghosh, A.R. Katritzky // *J. Chem. Soc.*, B, **10**, 1004-1011 (1966).
8. A.J. Boulton, A.C.J. Gray, A.R. Katritzky // *J. Chem. Soc.*, B, **9**, 909-911 (1967).
9. L Di Nunno, S Florio, P.E. Todesco // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, part 1, **18**, 1954-1955 (1973).
10. F. Patzold, H.-J. Niclas., H.J. Forster // *J. Prakt. Chem.*, **328**, 921-928 (1986).
11. L Di Nunno, S. Florio // *Chim. Ind. (Ital.)*, **57**, 4, 243-244 (1975).
12. V. Lussati // *Acta crystallogr.*, **4**, 193-200 (1951).
13. H. Susuki, T. Kurihara, T. Kaino, F. Ebisawa // *Acta Crystallogr.*, C (Cr. Str. Comm.), **44**, 484-493 (1988).
14. M. Ramm, J. Kind, H.-J. Niclas // *Acta Crystallogr.*, C (Cr. Str. Comm.), **49**, 1179-1785 (1993).
15. H.-J. Niclas, B. Göhrmann, M. Ramm, B. Schulz // *J. Pract. Chem.*, **332**, 1005-1012 (1990).
16. G.G. Messmer, G.J. Palenic // *Acta Crystallogr.*, B, **27**, 314-321 (1971).

Синтез новых биологически активных соединений на основе алкалоидов, N-гетероциклических производных карденолидов, буфадиенолидов и флавоноидов

Макаревич И.Ф., Губин Ю.И., Георгиевский В.П.

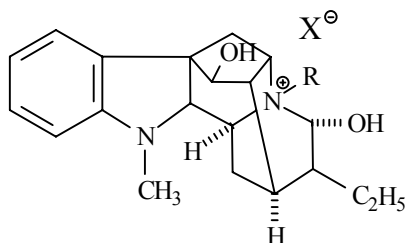
Государственный научный центр лекарственных средств
Украина, Харьков-85, ул. Астрономическая, 33

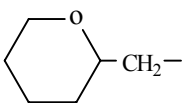
Нами проводятся направленные химические и биохимические трансформации природных веществ с целью улучшения их фармакотерапевтических свойств. Цель данных трансформаций состоит в следующем - снижении токсичности природных веществ при сохранении их специфической биологической активности, увеличении биодоступности при пероральном применении; в поиске новых видов биологической активности среди уже известных соединений, в изучении вопроса "строение - биологическое действие".

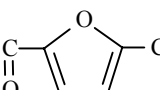
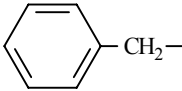
Синтезированные N(6)-алкилпроизводные алкалоида аймалина (I-XVIII) оказывают выраженное противоаритмическое действие, причем некоторые из них (XV, XVI, XVIII) в 7-10 раз более активны по сравнению с исходным природным алкалоидом. На основе N(6)-пропилаймалин-бромид (XVI) создан лекарственный препарат противоаритмического действия, имеющий названия пропаймалин или неогилуритмал.

С целью получения соединений, нормализующих ритм сердечных сокращений и одновременно тонизирующих работу мышцы сердца, мы пошли по пути "крупноблочного" синтеза с использованием природных веществ с заведомо известным биологическим действием. В качестве таких исходных веществ были выбраны карденолиды и буфадиенолиды, обладающие кардиотоническим действием, и алкалоиды - аймалин, гиосциамин, скополамин, которые обладают антиаритмической активностью. Синтез проводился в 2 стадии. Ацилированием природных и трансформированных карденолидов и буфадиенолидов бромангидридом монобромуксусной кислоты BrCH_2COBr или хлорангидридом монохлоруксусной кислоты ClCH_2COCl были получены соответствующие галогенацетаты. Далее эти галогенпроизводные подвергали непосредственному взаимодействию с алкалоидами аймалином, гиосциамином и скополамином. Образующиеся N-четвертичные соли выделяли в чистом виде многократной кристаллизацией. Так были получены соединения XIX-XXVII.

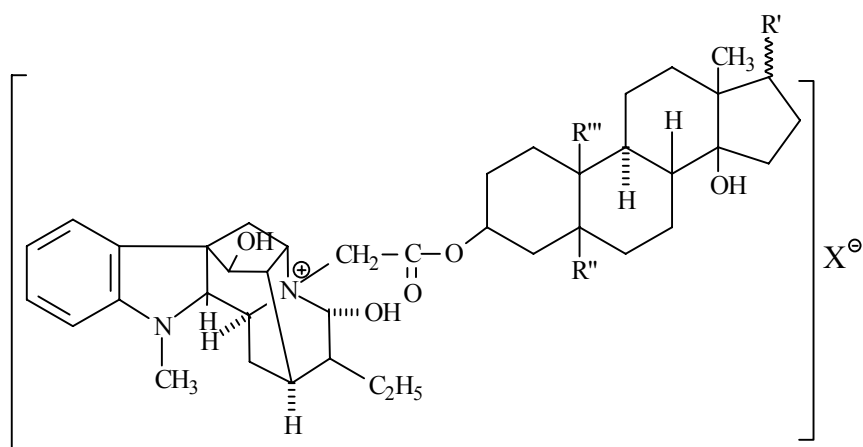
N(6)-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫЕ АЙМАЛИНА

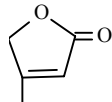
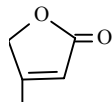
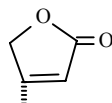


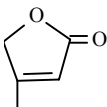
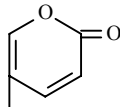
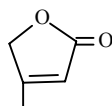
№№ Ф.	R	X	М.ф.	T _{пл}	[α] _D в EtOH
I	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	Br	C ₃₁ H ₄₉ N ₂ O ₂ Br	222-224°	+111°
II	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	Br	C ₃₄ H ₅₅ N ₂ O ₂ Br	аморфн.	+92°
III	CH ₃ (CH ₂) ₆ -	J	C ₂₇ H ₄₁ N ₂ O ₂ J	212-215°	+123°
IV	N≡C-CH ₂ -CH ₂ -	Br	C ₂₃ H ₃₀ N ₃ O ₂ Br	257-260°	+148°
V		Br	C ₂₆ H ₃₇ N ₂ O ₃ Br	266-268°	+98°

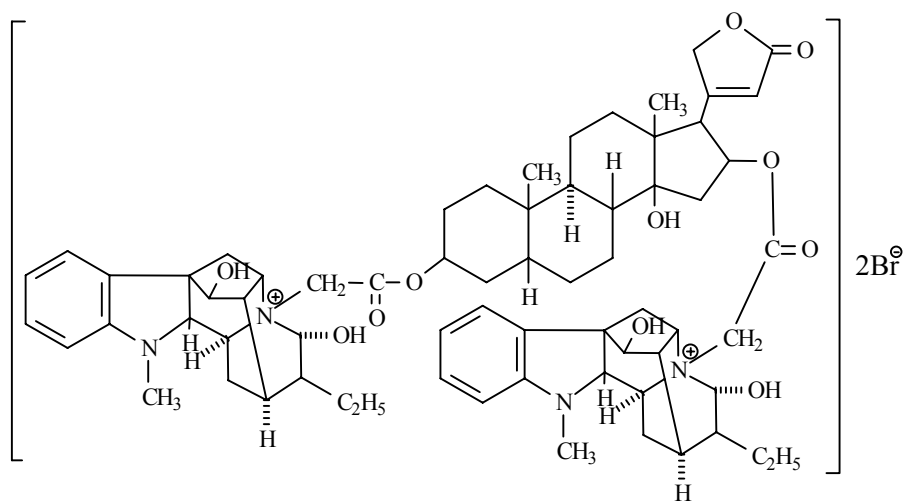
VI	CH ₃ (CH ₂) ₈ -	Br	C ₂₉ H ₄₅ N ₂ O ₂ Br	230-233°	+105°
VII	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	J	C ₂₈ H ₄₃ N ₂ O ₂ J	215-218°	
VIII	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	Br	C ₂₆ H ₃₉ N ₂ O ₂ Br	264-267°	+123°
IX	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	J	C ₂₆ H ₃₇ N ₂ O ₂ J	235-238°	+99°
X	Br(CH ₂) ₃ -	Br	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₂ Br ₂	360°	+121°
XI	CH ₃ -O-C(=O)- 	Br	C ₂₇ H ₃₃ N ₂ O ₅ Br	172-175°	+103°
XII	Br(CH ₂) ₄ -	Br	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₂ Br ₂	261-263°	+110°
XIII	 -CH ₂ -	Br	C ₂₇ H ₃₃ N ₂ O ₂ Br	187-189°	+100°
XIV	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	Br	C ₃₀ H ₄₇ N ₂ O ₂ Br	215-217°	+89°
XV	CH ₃ CH ₂ -	Br	C ₂₂ H ₃₁ N ₂ O ₂ Br	272-275°	+115°
XVI	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	Br	C ₂₃ H ₃₃ N ₂ O ₂ Br	311-314°	
XVII	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	Br	C ₂₄ H ₃₅ N ₂ O ₂ Br	283-286°	+124°
XVIII	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Br	C ₂₃ H ₃₁ N ₂ O ₂ Br	268-272°	+117°

АЛКАЛОИДПРОИЗВОДНЫЕ КАРДЕНОЛИДОВ И БУФАДИЕНОЛИДОВ

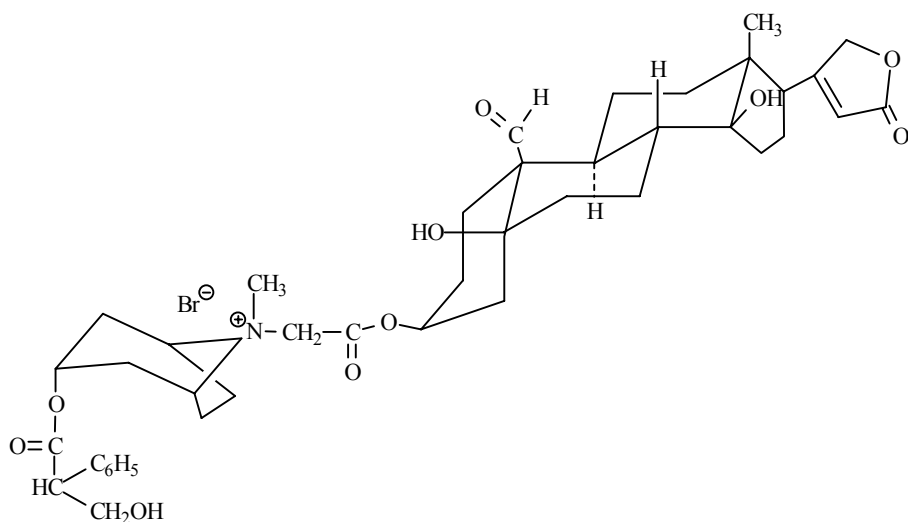


- XIX $R' =$  $R'' = \text{H}, R''' = \text{CHO}, X = \text{Br}$. Строфантин-3 β -0-ацетил-2'-N(6)аймалинбромид; $T_{\text{пл}} = 210-212^\circ$, $[\alpha]_D^{+41,5^\circ}$ (пи).
- XX $R' =$  $R'' = \text{H}, R''' = \text{CHO}, X = \text{Cl}$. Строфантин-3 β -0-ацетил-2'-N(6)аймалинхлорид; $T_{\text{пл}} = 250-253^\circ$, $[\alpha]_D^{+43,0^\circ}$ (пи).
- XXI $R' =$  $R'' = \text{H}, R''' = \text{CHO}, X = \text{Br}$. 17 α -Строфантин-3 β -0-ацетил-2'-N(6)аймалинбромид; $T_{\text{пл}} = 227-228^\circ$, $[\alpha]_D^{+36,1^\circ}$ (пи).

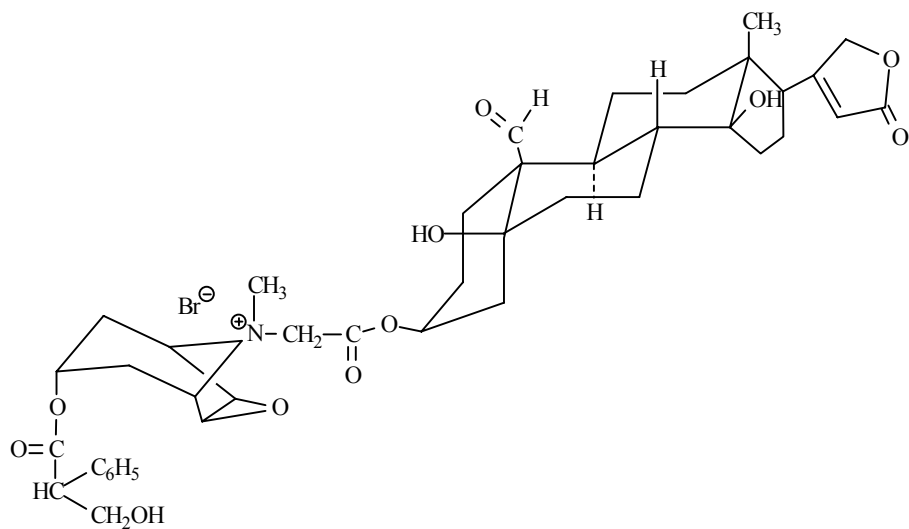
- XXII R' =  R''=H, R'''=CH₃, X=Br. Дигитоксигенин-3β-0-ацетил-2'-N(б)аймалинбромид; T_{пл} = 215-218°, [α]_D+58,0°(пи).
- XXIII R' =  R''=OH, R'''=CHO, X=Br. Геллебригенин-3β-0-ацетил-2'-N(б)аймалинбромид; T_{пл} = 238-241°, [α]_D+28,3°(пи).
- XXIV R' =  R''=OH, R''' = $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3$, X=Br. Метилловый эфир строфантидин-19-карбоновой кислоты-3β-0-ацетил-2'-N(б)аймалинбромид; T_{пл} = 202-206°, [α]_D+81,3°(EtOH).



XXV. Гитоксигенин-3β,16β-ди-ОО-ацетил-2',2''-ди-N(б)N(б)-аймалинбромид T_{пл} = 213-215°, [α]_D+79,0°(EtOH).

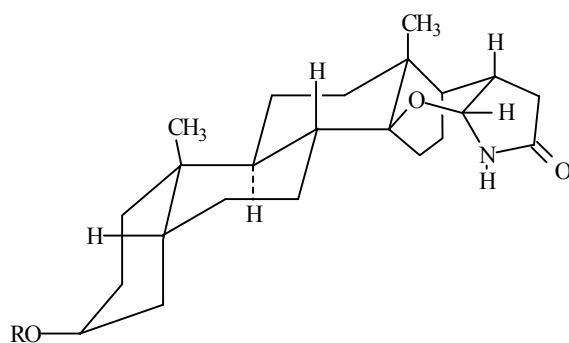


XXVI. Строфантидин-3β-О-ацетил-2'-N-гиосциаминбромид; T_{пл} = 168-172°, [α]_D-11,3°(MeOH).



XXVII. Строфантиндин-3β-О-ацетил-2'-N-скополаминбромид; $T_{пл} = 147-149^{\circ}$, $[\alpha]_D^{+9,9^{\circ}}(\text{MeOH})$.

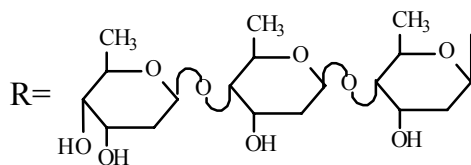
ЛАКТАМЫ ИЗОКАРДАНОЛИДОВ



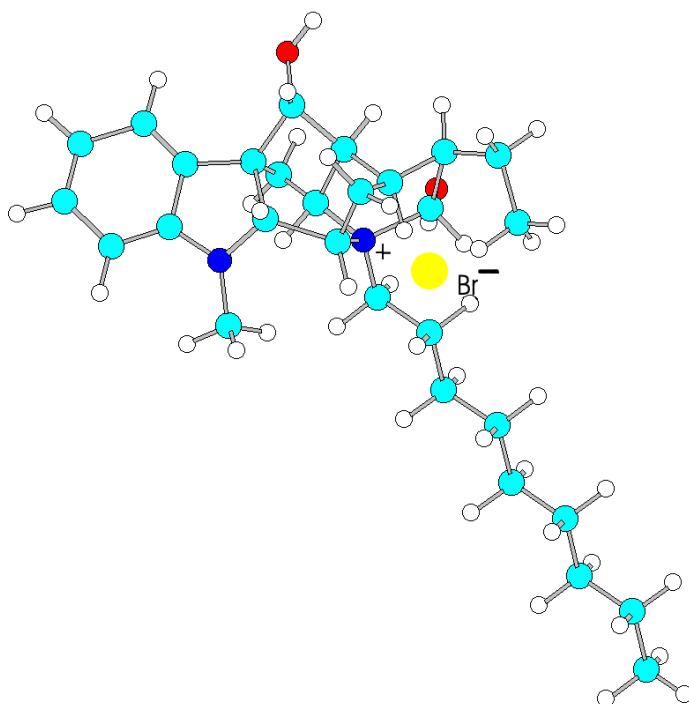
XXVIII. $R=H$.

Лактам изодигитоксигенина;
 $T_{пл} = 230-234/245-264^{\circ}$,
 $[\alpha]_D^{-39,0^{\circ}}(\text{хлф})$.

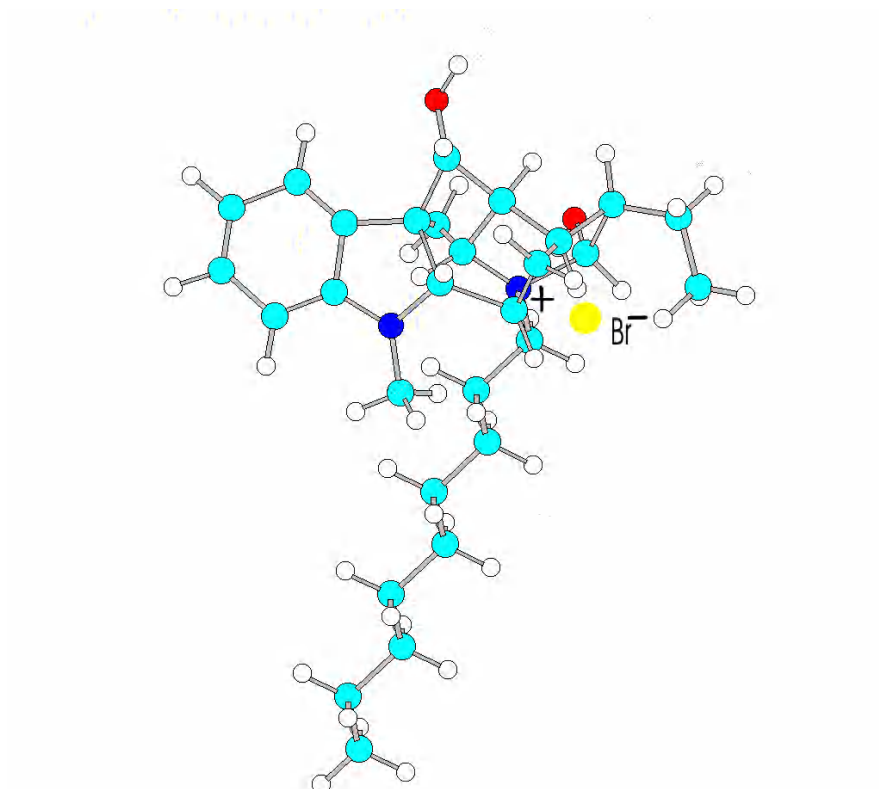
XXIX.



Лактам изодигитоксина;
 $T_{пл} = 236-238/248-252^{\circ}$,
 $[\alpha]_D^{-3,6^{\circ}}(\text{хлф-MeOH})$.



Конф. 1



Конф. 2

Фармакологические исследования подтвердили перспективность синтеза алкалоид-карденолидов (XIX-XXVII). Полученные соединения сочетают в себе два важных в терапевтическом отношении действия - противоаритмическое и кардиотоническое. Наиболее подробно исследован строфантин-3 β -0-ацетил-2'-N(б)-аймалинбромид (XIX), сокращенно АСБ (аймалин-строфан-тин-бромид). В опытах на крысах, морских свинках, кроликах и собаках соединение XIX показало защитное и купирующее действие при предсердных и желудочковых аритмиях различного генеза, и, кроме того, оно повышает сократительную способность сердца. В терапевтических дозах не наблюдается снижения артериального давления. По сравнению с механической смесью аймалина со строфантином соединение XIX имеет то преимущество, что обладает значительно меньшей токсичностью - ЛД₁₀₀ равно 2,5 мг/кг и 5,9 мг/кг в опытах на кошках и морских свинках соответственно. Кроме того, в организме соединение XIX находится в 6 раз дольше, чем аймалин, что соответственно повышает его терапевтическое действие (период полувыведения из организма XIX составляет 126 мин, тогда как для аймалина всего лишь 20 мин).

Прямым взаимодействием карденолидов с аммиаком в присутствии определенных катализаторов получены лактамы (XXVIII, XXIX), однако их биологическое действие пока не изучено. Из других N-гетероциклических соединений нами синтезированы никотиноилкарденолиды и никотиноилфлавоноиды.

В процессе исследований N(б)-алкилпроизводных аймалина (I-XVIII) были обнаружены так называемые разделяемые конформеры, что само по себе является достаточно редким случаем при решении стереохимических задач.

Это относится прежде всего к соединениям с длинной алкильной цепью, для которых наблюдается заторможенность вращения вокруг связи N-C₁-алкильной цепи. Так, например, вещество VI образует 2 разделяемых конформера (см. соответствующий рисунок).

Благодарим фирму "ЭКСИМЕД" за помощь в выполнении данной работы.

Новые реакции 7-хлор-1,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2Н-1,4-бенздиазепин-2-она с фенилиодозокарбоксилатами в полярных органических растворителях

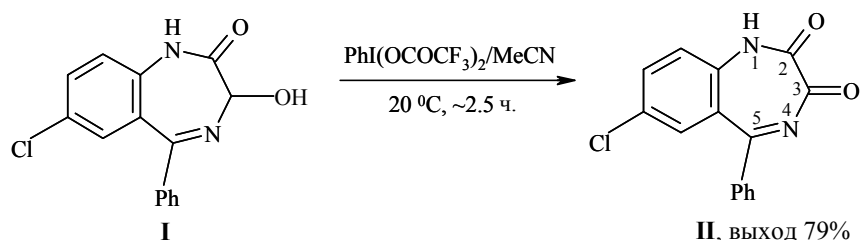
Мамаева Е.А., Бакибаев А.А., Ахмеджанов Р.Р.

Томский политехнический университет
634034, Томск, пр. Ленина, 30

Реакции азотсодержащих гетероциклов с реагентами на основе поливалентного йода – арилиодозокарбоксилатами (АИК) – становятся объектами все более пристального внимания исследователей [1-3]. Однако литературные данные о превращениях 1,4-бенздиазепинов под действием АИК отсутствуют, что и послужило побудительной причиной для исследования таких реакций.

Учитывая известную склонность АИК к окислительному воздействию на органические субстраты, мы приводим типовые окислительные превращения 1,4-бенздиазепинов под влиянием других реагентов. Известно, что некоторые 1,4-бенздиазепины подвергаются окислению без разрушения азепинового цикла: 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны окисляются до 4-Н-окисей пероксидом водорода [4] или надкислотами [5]; 1-метил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бенздиазепины окисляются четырехоксидом рутения до 1-метил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бенздиазепин-2-онов, а в тех же условиях 3-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны – до нестабильных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дионов [6]; реакция 6-гидрокси-7-амино-1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-она с солью Фреми сопровождается окислительными процессами в ароматическом фрагменте с образованием 7-амино-1,3-дигидро-2Н,6Н,9Н-1,4-бенздиазепин-2,6,9-триона [7]. Биологическое окисление замещенных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов в организме человека и животных [8], а также в опытах *in vitro* в присутствии микросомальных фракций печени [9] приводит к бенздиазепинонам, содержащим оксигруппу в положении 3 и 9 или в фенильном ядре 5-арильного заместителя. С достаточно высокими выходами 3-оксипроизводные получают при микробиологическом окислении 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов [10]. Кроме того, известны реакции окислительной функционализации 1,4-бенздиазепинов с разрушением азепинового фрагмента: при окислении 7-нитро-5-фенил-3-Н-метилкарбоксамид-1Н-1,4-бенздиазепина CrO_3 образуется соответствующий N-метил-2-хин-азолинкарбоксамид, а при обработке разбавленной минеральной кислотой – 2-замещенные 3-фенил-5-нитроиндолы [11]; при действии разбавленной HCl на 7-хлор-5-фенил-2-Н-метиламино-3-Р-окси-3Н-1,4-бенздиазепины ($\text{R}=\text{H}, \text{Ac}$) получен 6-хлор-4-фенилхиназолин-2-альдегид [12].

Мы установили, что реакция известного транквилизатора 7-хлор-1,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2Н-1,4-бенздиазепин-2-она (нозепам; I) с фенилиодозотрифторацетатом (ФИТФА) в ацетонитриле завершается образованием 1,4-бенздиазепиндиона II с выходом 79%. Следовательно, ФИТФА по отношению к нозепаму I выступает в качестве окислителя, сохраняющего при этом 1,4-бенздиазепиновый цикл. Далее мы нашли, что при увеличении

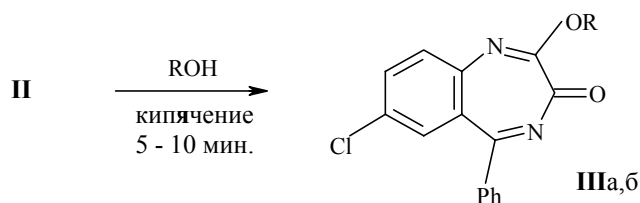


температуры реакции (кипячение, 2 ч) или при более продолжительном ведении процесса (7 суток, $\sim 20^\circ\text{C}$) выход целевого 1,4-бенздиазепиндиона II снижается с 58 до 40%. Судя по данным

ТСХ-анализа, заметное падение выхода 1,4-бенздиазепиндиона II, очевидно, связано с более глубокими превращениями исходного соединения I, протекающими в том числе и с разрушением бенздиазепинового фрагмента.

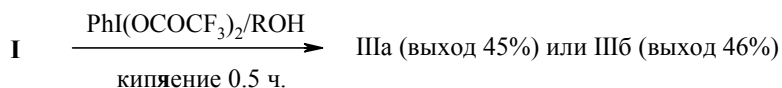
Следует отметить, что ранее [6] 1,4-бенздиазепиндион II был получен с существенно меньшим выходом (57%) окислением нозепама I четырехоксидом рутения в хлороформе (0°C, 18 ч). Следовательно, найденные нами условия синтеза соединения II более просты и удобны. Таким образом, в отличие от других окислителей ФИТФА наиболее региоспецифичен по отношению к нозепаму I [6, 12].

Нами также установлено, что соединение II быстро и легко превращается в 2-алкоксипроизводные IIIa и IIIб в метаноле или этаноле соответственно. Легкость данного процесса, по-видимому, вызвана существованием 1,4-бенздиазепиндиона II в спиртовом растворе преимущественно в виде лактимной формы, проявляющей кислотный характер и, следовательно, способной активировать спирты в реакциях алкоксилирования с образованием конечных соединений IIIa,б. При кипячении 1,4-бенздиазепиндиона II в изопропанолe не было получено его 2-алкоксипроизводного, что, возможно, является результатом существования стерических препятствий для реакций алкоксилирования.



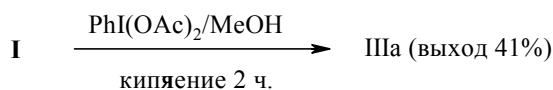
R = Me (IIIa, выход 70%), Et (IIIб, выход 68%)

Нами найден одностадийный путь к соединениям IIIa и IIIб – прямой реакцией нозепама I с ФИТФА в метаноле или этаноле соответственно. Однако их выходы сравнительно невысоки и неоптимизированны. В этом случае, очевидно, происходит образование соединения II in situ, которое затем претерпевает алкоксилирование.



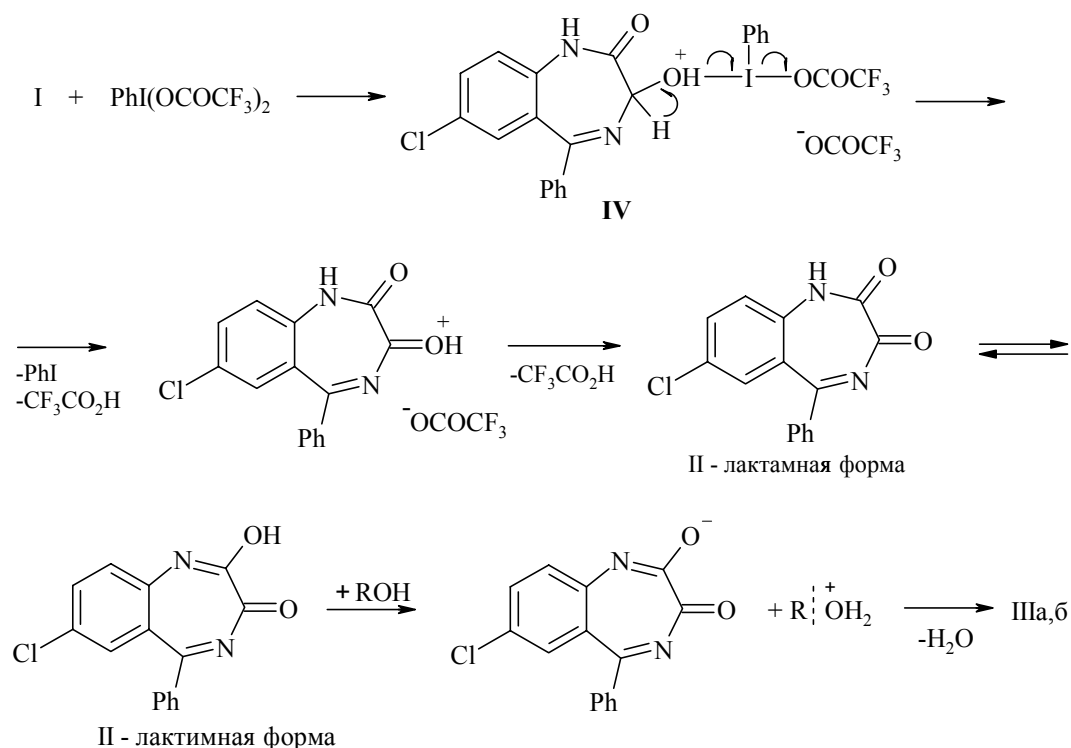
Относительно невысокие выходы соединений IIIa и IIIб связаны с образованием в реакционной смеси небольших количеств трифторуксусной кислоты, которая индуцирует протекание побочных процессов в прямой реакции.

Мы установили, что в отличие от ФИТФА фенилиодозоацетат (ФИА) лишь в случае метанола способствует образованию метоксипроизводного IIIa, но за более продолжительное время.



Попытка получения 2-этоксипроизводного IIIб с участием ФИА оказалась безуспешной. Более эффективное образование 2-алкоксипроизводных IIIa,б в случае ФИТФА, а не ФИА, вероятно, объясняется более эффективным каталитическим действием трифторуксусной кислоты по сравнению с уксусной кислотой, которые генерируют исходные АИК.

Нами предложен вероятный механизм реакций синтеза 1,4-бенздиазепинов II и III, включающий стадию промежуточного соединения поливалентного иода IV, которое в зависимости от используемого растворителя после элиминирования иодбензола и трифторуксусной кислоты дает соединение II (для реакции в ацетонитриле) или соединения IIIa,б (в случае использования спиртов) (см. схему).



Таким образом, результаты наших исследований подтверждают, что ФИТФА по отношению к 1,4-бенздиазепину I в вышеприведенных реакциях проявляет себя как мягкий и достаточно региоселективный окислительный агент, сохраняющий 1,4-бенздиазепиновый цикл.

Поскольку 1,4-бенздиазепины II и III представляют интерес и как самостоятельные биологически активные соединения, и как вероятные метаболиты нозепама I, было изучено индуцирующее и ингибирующее влияние соединений II и IIIa,b на монооксигеназную систему печени (МОСП) белых мышей. Анализ полученных данных (см. таблицу) позволяет уверенно утверждать, что соединения II и IIIa,b проявляют выраженные ферментиндуцирующие свойства в отношении МОСП мышей. Кроме того, мы нашли, что соединения II и IIIa,b обладают ингибирующим эффектом цитохром-Р450-зависимого метаболизма гексобарбитала у мышей (см. таблицу), который проявляется в первые 2 часа после однократного введения соединений II и IIIa,b. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о перспективности этих веществ в качестве исходных структур для дальнейшего синтеза и поиска новых высокоактивных индукторов и ингибиторов цитохрома Р-450 – модуляторов гомеостаза.

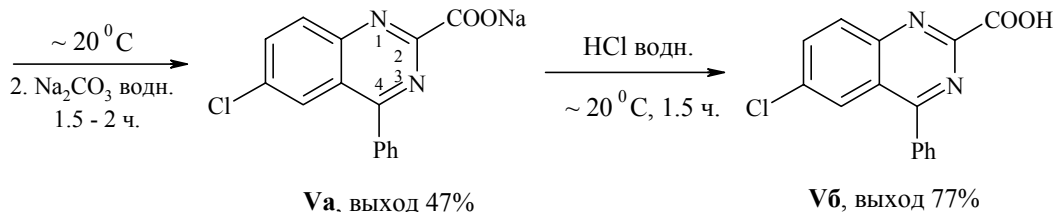
Таблица. Ферментиндуцирующая и ингибирующая активность соединений II, IIIa и IIIб

Соединение	Продолжительность гексобарбиталового сна от контроля*, в %			
	Укорочение гексобарбиталового сна	Удлинение гексобарбиталового сна		
		Через 2 часа	Через 4 часа	Через 6 часов
II	60,0	170,0	120,0	96,0
IIIa	54,0	145,0	111,0	98,0
IIIб	55,0	158,0	115,0	94,0

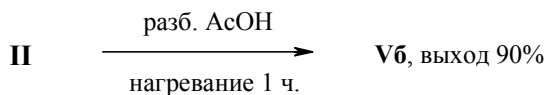
*Контроль 100%.

В ходе дальнейших исследований мы установили, что взаимодействие нозепама I с ФИТФА в ацетонитриле и последующая обработка реакционной смеси водным раствором Na_2CO_3 завершаются образованием натриевой соли 6-хлор-4-фенил-2-хинолинкарбоновой кислоты Va (выход 47%), которая при подкислении разбавленной HCl дает 6-хлор-4-фенил-2-хинолинкарбоновую кислоту Vб с выходом 77%. На первой стадии *in situ* образуется 1,4-бенздиазепиндион II, который под действием щелочных реагентов претерпевает таутомерное превращение, которое сопровождается сужением семичленного азепинового цикла с образованием хинолина Va.

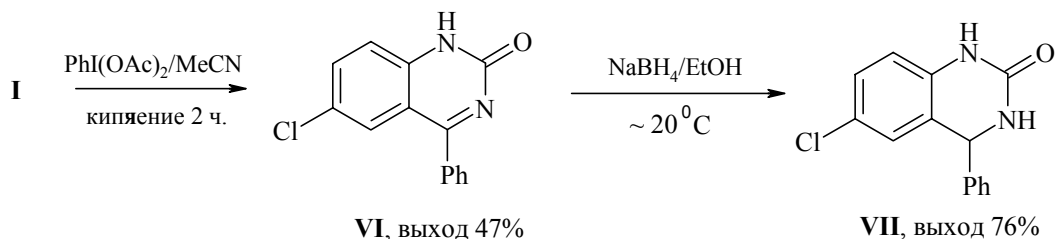
1. $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2/\text{MeCN}$



Мы обнаружили, что хинолинкарбоновая кислота Vб легко образуется из 1,4-бенздиазепина II при нагревании в разбавленной AcOH с высоким выходом. Отметим, что ранее [6] подобное превращение осуществлялось авторами в 2 этапа, при этом выход соединения Vб составил лишь 40%.



При взаимодействии нозепама I с ФИА в ацетонитриле при нагревании, в отличие от аналогичной реакции под действием ФИТФА, нами получен 6-хлор-4-фенилхинолин-1H-2-он VI с выходом 47%. 1,2-Дигидрохинолинон VI легко восстанавливается борогидридом натрия в этаноле до 1,2,3,4-тетрагидрохинолинона VII. В реакции окисления нозепама I под действием ФИА *in situ* образуется соединение II и высвобождается более слабая (чем в случае с ФИТФА) уксусная кислота, что (предположительно) сдвигает лактим-лактимное равновесие в сторону лактамной формы, которая при нагревании более склонна к декарбонилированию с образованием хинолинона VI.



Структура синтезированных соединений II, IIIа, IIIб, Va, Vб, VI, VII доказана с привлечением данных ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР- и масс-спектрометрии, а в отдельных случаях на основе результатов встречных синтезов и сравнения с имеющимися в литературе сведениями.

Таким образом, можно сделать вывод, что помимо участия в окислительных реакциях функционализации нозепама I с сохранением 1,4-бенздиазепинового цикла фенилиодозокарбоксилаты ФИТФА и ФИА являются также эффективными реагентами сужения азепинового фрагмента. Особый интерес представляют реакции нозепама I с ФИА и ФИТФА в ацетонитриле, где эти АИК проявляют выраженную селективность по отношению к субстрату.

Контроль за ходом реакций и индивидуальность полученных соединений определяли методом ТСХ на пластинках Merk DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (элюент: бензол-метанол-метилэтилкетон = 3:1:1).

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Tesla BS-497 (100 МГц и 25 МГц соответственно) в DMSO-d₆ или CDCl₃. Химические сдвиги определяли относительно сигнала ТМС (в м. д.). ИК-спектры регистрировали на спектрометре Фурье марки AVATAR (Nicolett), матрица - KBr. Точные значения масс молекулярных ионов определяли методом масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе MAT-8200 ("Finnigan") с прямым вводом образца в источник (энергия ионизирующего излучения 70 эВ).

ФИТФА и ФИА получали по методике, описанной ранее [13].

7-Хлор-5-фенил-1Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дион (II). Выход соединения II 79%. Светло-кремовые кристаллы с T_{пл} 238-241°C (AcOEt), T_{пл} (лит. [6]) 249-51°C. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3236 (NH), 1720 (CO), 1694 (CO). Спектр ПМР (DMSO-d₆, δ, м. д.): 7,13-8,50 (9H, м, аром.+NH/OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м. д.): 170,25 (C⁵), 165,45 (C³), 163,10 (C²), 145,35-122,10 (аром.). Масс-спектр, m/z (%): 284 (M⁺), 256, 255, 221, 192, 82, 77, 51, 28.

7-Хлор-2-метокси-5-фенил-1,4-бенздиазепин-3-он (IIIa). Выход соединения IIIa 45%. Белые кристаллы с T_{пл} 188-190°C (MeOH). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1738 (CO), 1124 (C-O-Me). Спектр ПМР (DMSO-d₆, δ, м. д.): 3,93 (3H, с, CH₃), 7,48-8,25 (8H, м, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆+CDCl₃+Cr(AcAc)₃, δ, м. д.): 166,21 (C²), 161,93 (C⁵), 150,44 (C³), 147,23-121,39 (аром.), 46,0 (O-CH₃). Масс-спектр, m/z (%): 298 (M⁺), 267, 263, 240, 203, 77, 51.

7-Хлор-2-этокси-5-фенил-1,4-бенздиазепин-3-он (IIIб). Выход соединения IIIб 46%. Белые кристаллы с T_{пл} 165-168°C (EtOH). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1731 (CO), 1197 (C-O-Et). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м. д.): 1,42 (3H, т, CH₃), 4,54 (2H, к, CH₂), 7,36-8,34 (8H, м, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃+Cr(AcAc)₃, δ, м. д.): 167,20 (C⁵), 162,45 (C²), 152,10 (C³), 147,95-122,15 (аром.), 60,55 (O-CH₂), 12,00 (CH₃).

6-Хлор-4-фенилхиназолин-2-карбоновой кислоты натриевая соль (Va). Выход соединения Va 47%. Светло-желтые кристаллы с T_{пл} 293-295°C. Спектр ПМР (DMSO-d₆, δ, м. д.): 7,20-8,25 (8H, м, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆+CDCl₃+ Cr(AcAc)₃, δ, м. д.): 176,00 (COONa), 173,45 (C⁴), 152,20 (C²), 148,15-120,05 (Ar). Масс-спектр, m/z (%): 307 (M⁺), 239, 77, 51, 44, 28.

6-Хлор-4-фенилхиназолин-2-карбоновая кислота (Vб). Выход соединения Vб 90%. Белые кристаллы с T_{пл} 222-224°C (MeOH), T_{пл} (лит.[6]) 210-214°C. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1788 (COOH). Спектр ПМР (DMSO-d₆, δ, м. д.): 7,38-8,62 (8H, м, аром.). Масс-спектр, m/z (%): 284 (M⁺), 240, 205, 177, 104, 77, 51, 28.

6-Хлор-4-фенилхиназолин-1Н-2-он (VI). Выход соединения VI 47%. Светло-желтые кристаллы с T_{пл} 322-325°C (EtOH), T_{пл} (лит. [14]) 318°C. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3325 (NH), 1650,74 (CO). Спектр ПМР (DMSO-d₆+CDCl₃, δ, м. д.): 7,44 (1H, с, NH), 7,48-7,85 (8H, м, аром.). ЯМР ¹³C (DMSO-d₆+CDCl₃+ Cr(AcAc)₃, δ, м. д.): 172,40 (C⁵), 153,00 (C²), 140,05-113,40 (аром.). Масс-спектр, m/z (%): 255 (M⁺), 221, 192, 164, 96, 77, 51, 28.

6-Хлор-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинозазолин-2-он (VII). Выход соединения VII 76%. Белые кристаллы с T_{пл} 184-186°C, T_{пл} (лит. [14]) 182°C. Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м. д.): 5,54 (1H, д, CH), 6,7 (1H, д, N³H), 7,08-7,38 (8H, м, аром.), 7,72 (1H, с, N¹H).

Фармакологическая часть: исследование ферментиндуцирующей и ингибирующей активности соединений проводили по известной методике [15].

1. O. Prakash, N. Saini, R.K. Sharma. *Heterocycles*. № 2. Vol. 38. P. 409-431 (1994).
2. P.J. Stang, V.V. Zhdankin. *Chem. Rev.* № 3. Vol. 96. P. 1123-1178 (1996).
3. T. Wirth, U.H. Hirt. *Synthesis*. № 8. P. 1271-1287 (1999).
4. J.V. Earley, R.I. Fryer, D. Winter, L.H. Sternbach. *J. Med. Chem.* № 4. Vol. 11. P. 774-777 (1968).
5. Пат. 503750 (Швейцария) / J. Hellerbach, A. Walser. *РЖ Химия*. 19 Н504П (1971).
6. A.M. Felix, J.V. Earley, R.I. Fryer, L.H. Sternbach. *J. Heterocycl. Chem.* № 5. Vol. 5. P. 731-734 (1968).
7. Walser, G. Zenchoff, R.I. Fryer *J. Med. Chem.* №12. Vol. 19. P. 1378-1381 (1976).
8. L.H. Sternbach – In: *The Benzodiazepines* / Eds S. Garatini, E. Mussini, L. Randall. New York: Ravel press, 1973. P. 1-26.
9. А.В. Богатский, Н.Я. Головенко, С.А. Андронати и др. / *Докл. АН УССР*. № 8. Сер. Б. С. 739-741 (1975).
10. Пат. 50-11999 (Япония) / М. Ямамото, С. Инаба, О. Вада и др. *РЖ Химия*. 13 О143П (1976).
11. R.I. Fryer, J.V. Earley, L.H. Sternbach. *J. Org. Chem.* № 12. Vol. 32. P. 3798-3803 (1967).
12. Пат. 3215694 (США) / A.I. Rachlin, L.H. Sternbach. *РЖ Химия*. 21 Н319П (1967).
13. Е.Б. Меркушев, М.С. Шварцберг / *Йодистые органические соединения и синтезы на их основе*. Томск: Томский государственный педагогический университет. 1978. С. 34-36.
14. J. Bergman, A. Brynolf, B. Elman, E. Vuorinen. *Tetrahedron*. № 13. Vol. 42. P. 3697-3706 (1986).
15. А.А. Бакибаев, Р.Р. Ахмеджанов, А.Ю. Яговкин. *Хим.-фарм. журн.* № 6. С. 29-33 (1993).

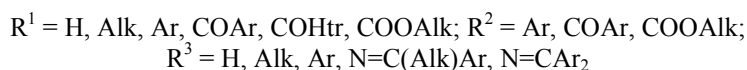
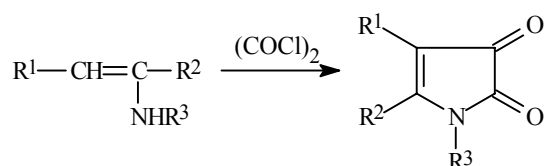
2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы в синтезе азотистых гетероциклов

У1

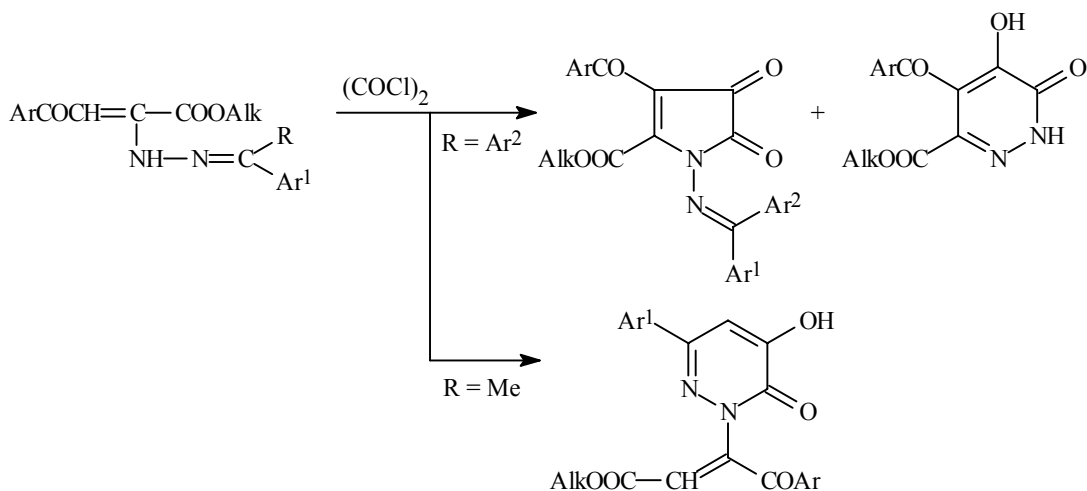
Масливец А.Н., Красных О.П., Конюхова Н.А.

Пермский государственный университет
614600, Пермь, ул. Букирева, 15

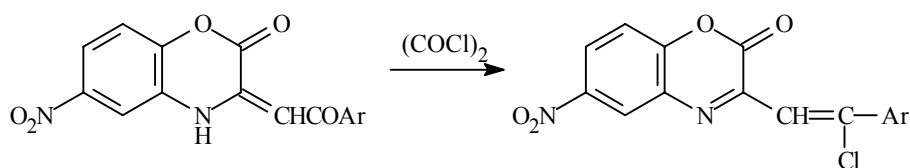
Исследованы границы применимости метода синтеза замещенных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов взаимодействием енаминов и энгидразинов с оксалилхлоридом. При наличии в енамине и энгидразине электроноакцепторных групп взаимодействие с оксалилхлоридом проходит гладко, и пирролдионы образуются с высокими выходами.



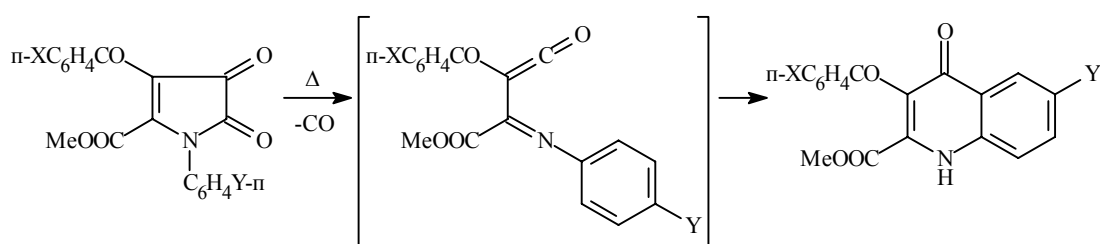
Показано, что при наличии в енамине или энгидразине дополнительных функциональных групп и соответственно альтернативных возможностей замыкания не пяти-, а более термодинамически стабильного шестичленного цикла, это реакционное направление либо полностью доминирует (образуются производные не пиррола, а пиридазина), либо реализуется в качестве побочного.



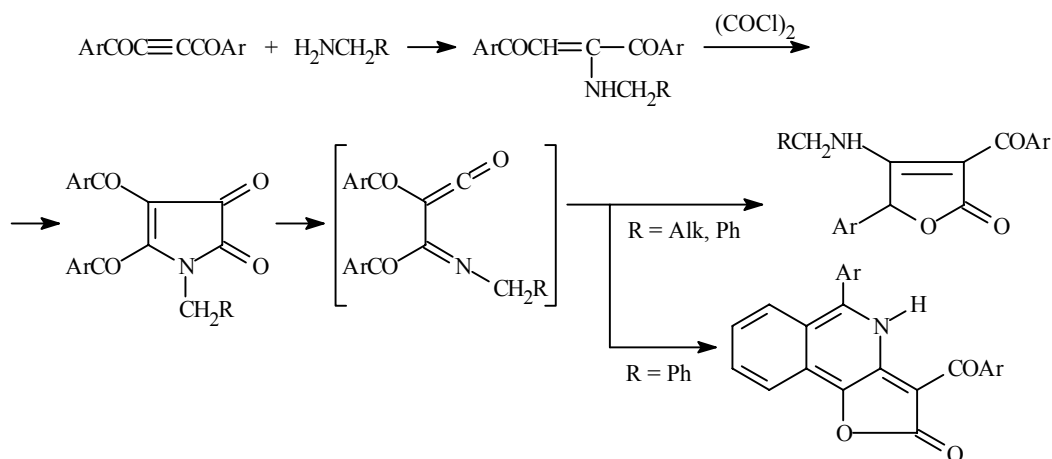
При наличии в енаминах и энгидразинах одновременно ацильных и сильных электроноакцепторных группировок (нитрогрупп) возможна реализация схемы взаимодействия, приводящей к замещению гидроксигруппы в таутомерной гидроксениминоформе на атом хлора.



Синтезированы две серии 4-ароил-1-фенил- и 1-арил-4-бензоил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов со стандартными наборами переменных пара-заместителей (метокси-, метил-, водород-, хлор-, бром-, нитро-) в обеих сериях и изучены кинетические закономерности их термолитического декарбонилирования, приводящего к генерированию замещенных ароил(N-арилимидоил)кетенов, внутримолекулярно циклизующихся до 3-ароил-2-метоксикарбонил-4-хинолонов. Для обеих серий зависимость констант скоростей от констант Гаммета заместителей имеет вид ломаной линии с максимумами для «незамещенного» 4-бензоил-5-метоксикарбонил-1-фенил-2,3-дигидро-2,3-пирролдиона. Сделан вывод, что термолитическое декарбонилирование пирролдионов не является строго согласованным процессом. В случае электроноакцепторных заместителей в ариле или ароиле осуществляется опережающий разрыв связи C(2)–C(3) в пирролдионах, а в случае электронодонорных заместителей – опережающий разрыв связи N(1)–C(2). Для «незамещенного» пирролдиона процесс наиболее согласован, то есть связи N(1)–C(2) и C(2)–C(3) разрываются практически одновременно. Анализ зависимости скорости декарбонилирования пирролдионов в параметрах уравнения Кирквуда позволил отвергнуть для переходного состояния структуру цвиттер-иона или бирадикала.

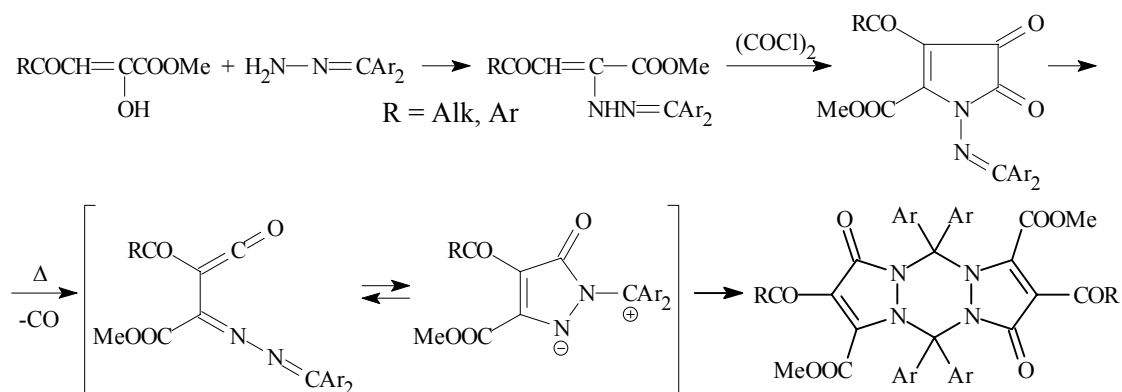


Взаимодействием алкиламинов и диароилацетиленов получены 2-алкиламино-1,4-диарил-2-бутен-1,4-дионы, реагирующие с оксалилхлоридом с образованием 1-алкил-4,5-диароил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов. Термолитическое декарбонилирование пирролдионов приводит к генерированию замещенных N-алкилимидоил(ароил)кетенов, подвергающихся внутримолекулярной циклизации, сопровождающейся процессами окисления-восстановления с образованием 4-алкиламино-5-арил-3-ароил-2,5-дигидро-2-фуранонов и, в случае N-бензильного производного, 3-ароил-5-фенил-2,4-дигидрофуро[3,2-c]изохинолин-2-онов.

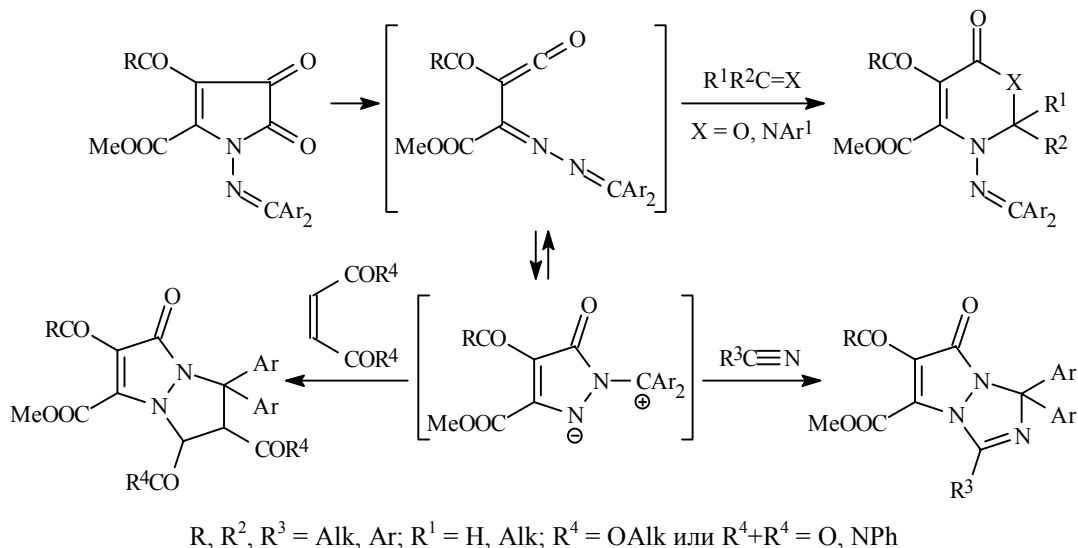


Взаимодействием метиловых эфиров замещенных 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидразонами диарилкетенов синтезированы метиловые эфиры замещенных 2-диарилметиленидгидразино-4-оксо-2-бутеновых кислот, которые реагируют с оксалилхлоридом с образованием

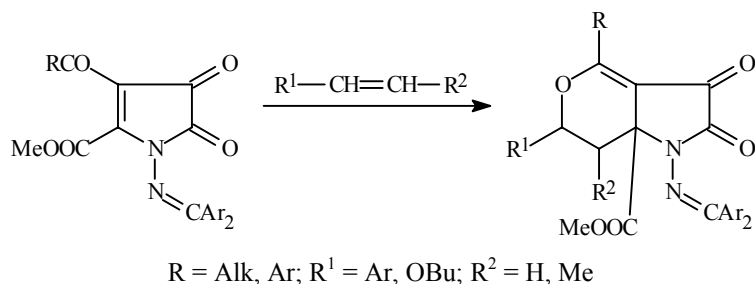
4-ацил-1-диарилметиленамино-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов. Термическое декарбонилирование указанных пирролдионов приводит к генерированию первых представителей класса гидразоноилкетенов – ацил(N-диарилметиленидгидразоноил)кетенов, внутримолекулярно циклизующихся в цвиттер-ионы, которые далее димеризуются с образованием замещенных дипиразоло[1,2-a;1',2'-d][1,2,4,5]тетразин-1,7-дионов. Расчеты методом ССП МО ЛКАО в приближении MNDO-PM3 подтвердили протекание реакции через цвиттер-ионный интермедиат.



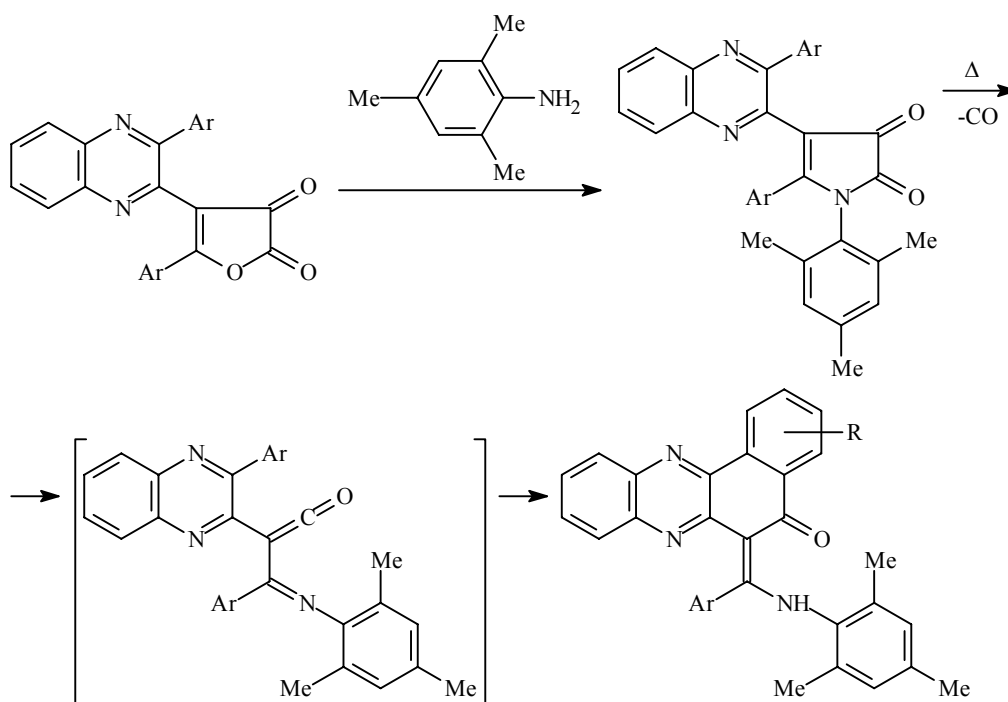
Термолиз замещенных 4-ацил-1-диарилметиленамино-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов в присутствии «ловушек» цвиттер-ионов – диполярофилов (нитрилов, производных малеиновой кислоты) или «ловушек» гидразоноилкетенов – диенофилов (альдегидов, циклоалканонов, адамантанона, азометинов) приводит к образованию соответствующих циклоаддуктов «перехвата».



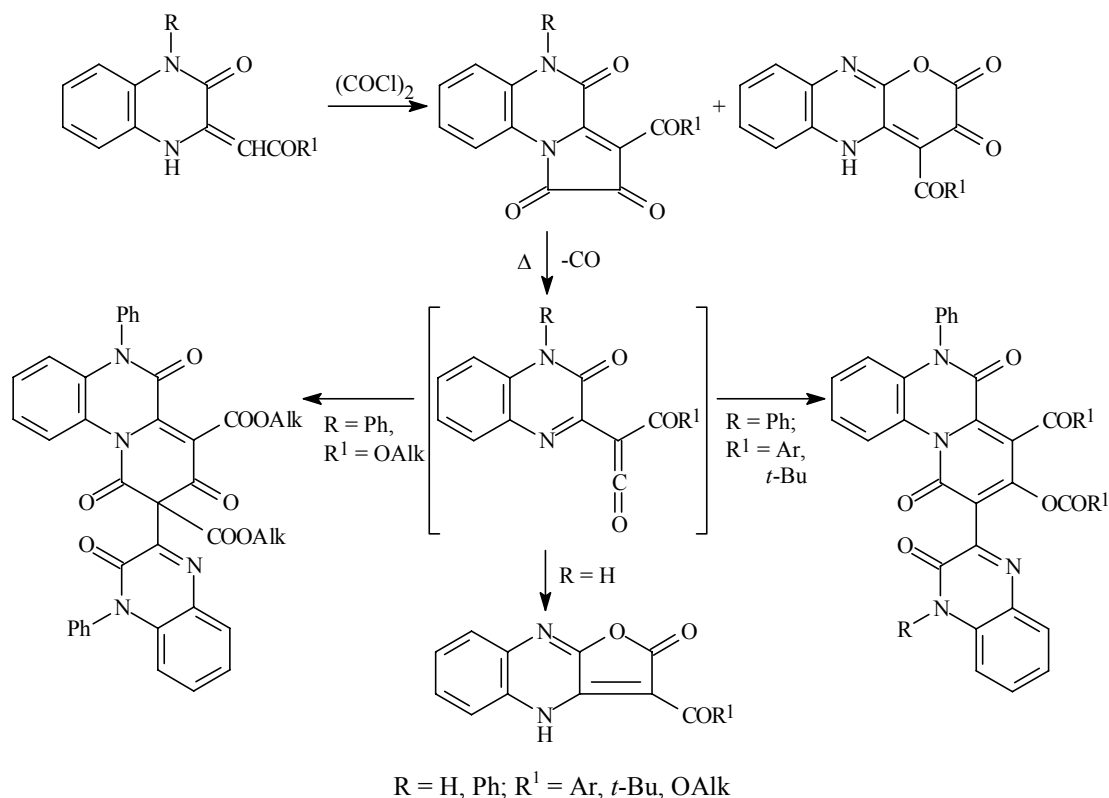
Активные диенофилы (стирол, анетол, винилбутиловый эфир) участвуют в реакции [4+2]циклоприсоединения по сопряженной C(5)–C(4)–C=O системе замещенных 4-ацил-1-диарилметиленамино-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов при температуре, ниже требуемой для их термолиза.



Взаимодействием 5-арил-4-(3-арилхиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с мезитил-амином получены 5-арил-4-(3-арилхиноксалин-2-ил)-1-мезитил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы, термическое декарбонилирование которых приводит к генерированию первых представителей класса несимметричных ди(имидоил)кетенов, т.е. кетенов, которые содержат одновременно два различных имидоильных фрагмента, сопряженных с кетеновым фрагментом, и стабилизируются путем внутримолекулярной циклизации в замещенные бензо[а]феназины.

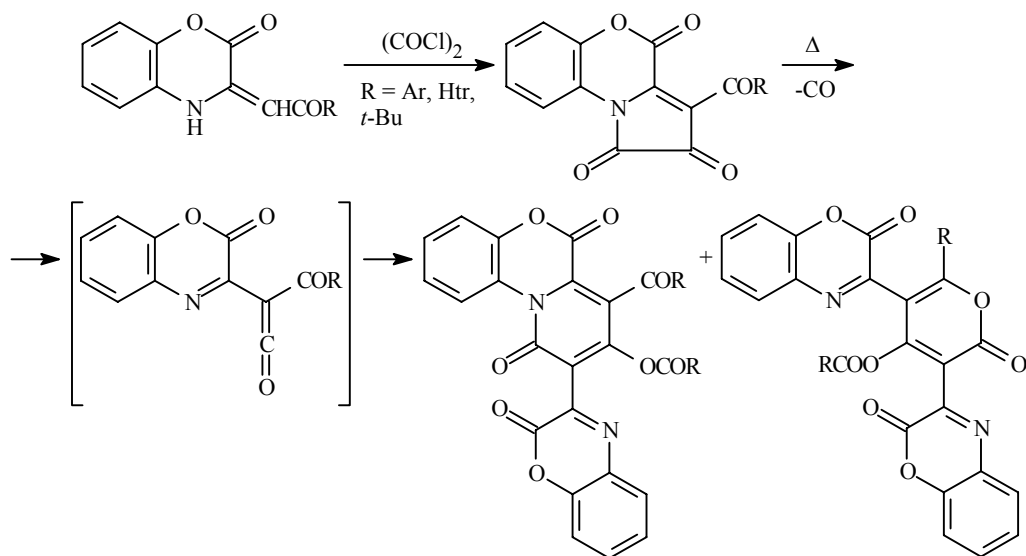


Взаимодействием 1-незамещенных и 1-фенил-3-алкоксикарбонилметил-, 3-пивалоил-метил- и 3-фенацилден-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалонов с оксалилхлоридом получены 3-алкоксикарбонил-, 3-пивалоил- и 3-ароил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионы. В случае 1-незамещенных 2-хиноксалонов в качестве побочных продуктов образуются замещенные пирано[2,3-б]хиноксалины. Термолитическое декарбонилирование 3-алкоксикарбонил-5-незамещенных 1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионов приводит к генерированию представителей класса алкоксикарбонил(имидоил)кетенов -алкоксикарбонил-(3-оксо-3,4-дигидро-2-хиноксалинил)кетенов, подвергающихся внутримолекулярной циклизации с образованием 3-алкоксикарбонил-2,4-дигидрофурано[2,3-б]хиноксалин-2-онов.

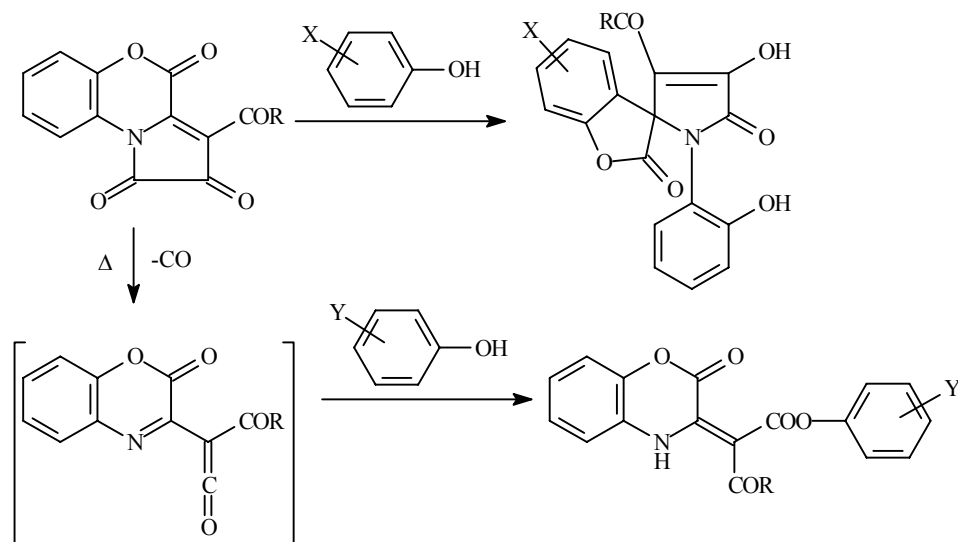


Термолитическое декарбонилирование 3-ароил-5-фенил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]-хиноксалин-1,2,4-трионов приводит к генерированию ароил(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидро-2-хиноксалинил)кетенов. Последние стабилизируются путем участия в реакции [4+2]циклоприсоединения, причем одна молекула кетена играет роль диенофила кетеновым фрагментом, а другая – диена – имидоилкетеновым фрагментом, с последующей [1,3]ацилотропной миграцией ароильной группы и образованием замещенных пиридо[1,2-а]хиноксалинов. Термолитическое декарбонилирование 3-алкоксикарбонил-5-фенил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионов приводит к генерированию представителей класса алкоксикарбонил(имидоил)кетенов – алкоксикарбонил(3-оксо-4-фенил-3,4-дигидро-2-хиноксалинил)кетенов, которые также стабилизируются путем участия в аналогичной реакции [4+2]циклодимеризации. Однако в образующемся замещенном пиридо[1,2-а]хиноксалине не происходит, в отличие от соответствующих ароильных производных, [1,3]ацилотропной миграции алкоксикарбонильной группы.

Взаимодействием 3-алкоксикарбонилметил-, 3-пивалоил-, 3-фенацилиден- и 3-гетероилметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-онов с оксалилхлоридом получены 3-ацил-2,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы, в том числе содержащие гетероциклические радикалы в ацильном фрагменте. Установлено, что генерируемые при их термическом декарбонилировании представители класса ацил(имидоил)кетенов – ацил(2-оксо-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)кетены – стабилизируются путем участия в реакции [4+2]циклоприсоединения, причем одна молекула кетена играет роль диенофила C=C связью кетенового фрагмента, а другая – диена имидоилкетеновым или ацилкетеновым фрагментами с последующей [1,3]ацилотропной перегруппировкой.



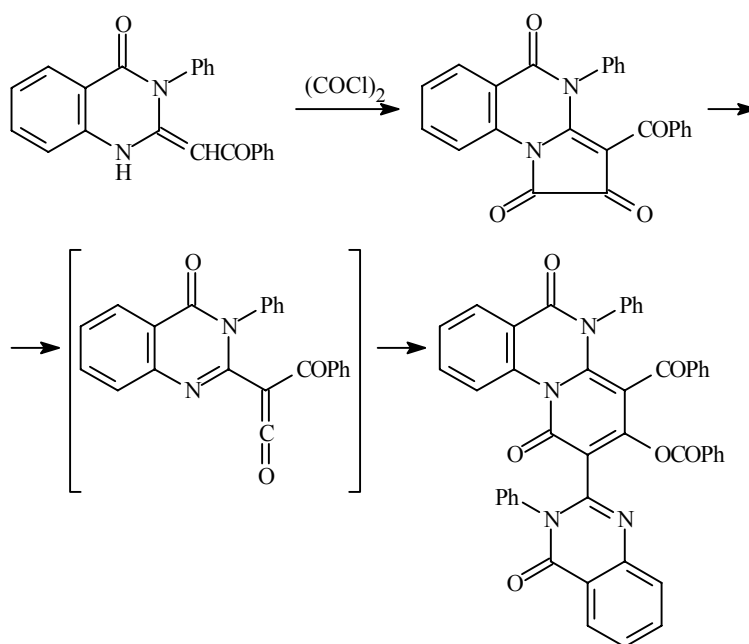
3-Ацил-2,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с активированными фенолами при температуре, ниже требуемой для декарбонилирования с образованием замещенных пиррол-2-спиро-3-бензофуранов. При проведении реакции в условиях декарбонилирования пирролобензоксазинтрионов протекает ацилирование фенолов генерируемыми в ходе термолиза ароил(2-оксо-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)кетенами с образованием ариловых эфиров 2-оксо-2-(2-оксо-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)пропановых кислот. При пограничных температурах возможно образование продуктов обоих типов. Определены пространственные и электронные факторы, влияющие на соотношение продуктов конкурентных реакций.



X – активирующая группа; Y – дезактивирующая группа

Взаимодействием 2-фенацилиден-3-фенил-4-хиназолона с оксалилхлоридом получен 3-бензоил-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хиназолин-1,2,5-трион. Термолиз пирролохиназолинтриона приводит к генерированию бензоил(хиназолинил)кетена, стабилизирующегося

путем участия в реакции [4+2]циклодимеризации с образованием замещенного пиридо-
[1,2-а]хиназолина.



Исследованы возможности каталитического ускорения процесса декарбонилирования пятичленных диоксогетероциклов.

Исследованы возможности использования ультразвука для снижения температуры генерирования ацил(имидоил)кетенов. Установлено: при протекании конкурентных реакций – нуклеофильного присоединения воды (даже следовых количеств из растворителя или из воздуха) и декарбонилирования – ультразвуковое облучение в значительной степени благоприятствует протеканию первой реакции, активизируя молекулы воды. Для изучения механизма термолитического декарбонилирования замещенных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов проведен расчет геометрических и электронных характеристик синтезированных пирролдионов, соответствующих имидоил- и гидразоноилкетенов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 01-03-32641).

Производные 1,2,5-оксадиазола в синтезе новых полигетероциклических систем - потенциальных биологически активных соединений

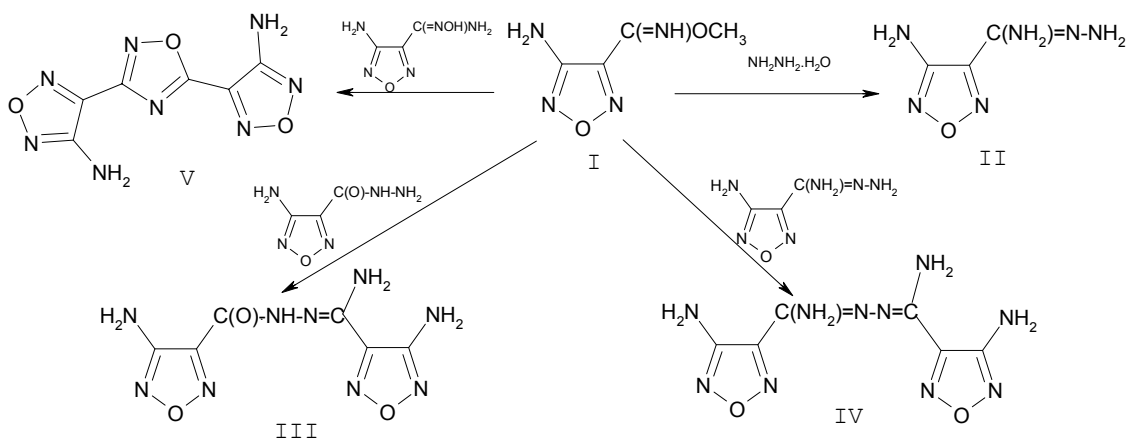
Мельникова С.Ф., Пирогов С.В., Сергиевский А.В.,
Шапошников С.Д., Целинский И.В.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)
198013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

Несмотря на огромный арсенал существующих в настоящее время синтетических биологически активных соединений, проблема поиска новых более эффективных соединений остается актуальной. Работы в этом направлении особенно интенсивны применительно к производным гетероциклических соединений, обладающих несколькими гетероатомами. Биологическая активность производных 1,2,5-оксадиазола наименее изучена. Однако по мере развития и понимания химии этих соединений внимание к ним как биологически активным соединениям увеличивается. Особый интерес представляют производные 1,2,5-оксадиазола, содержащие в своей структуре другие азотистые гетероциклы.

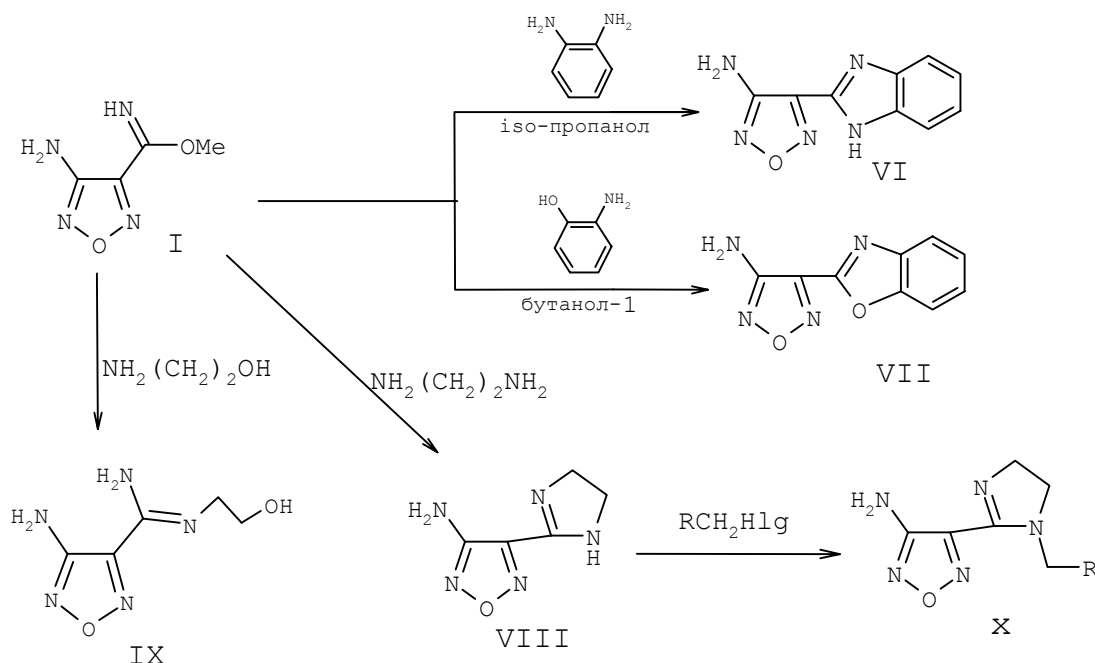
Синтез таких соединений может быть выполнен 2-мя путями: формированием 1,2,5-оксадиазольного цикла на основе гетероциклических предшественников, содержащих фрагменты, необходимые для конструирования этого оксадиазольного цикла, и введением или конструированием различных гетероциклов на основе реакционноспособных производных 1,2,5-оксадиазола.

Примером эффективности второго подхода к синтезу новых потенциальных биологически активных полигетероциклических структур, содержащих в своем составе 1,2,5-оксадиазольный цикл, являются результаты исследований реакционной способности иминоэфира 3-аминофуразанкарбоновой кислоты (I), проводимых в нашей лаборатории в последние годы. Соединение I гладко вступает в реакцию с гидразином, гидразидами кислот и амидразонами, образуя амидразоны (II), замещенные гидразиды и гидразидины 3-аминофуразанкарбоновой кислоты (III) и (IV) [1].



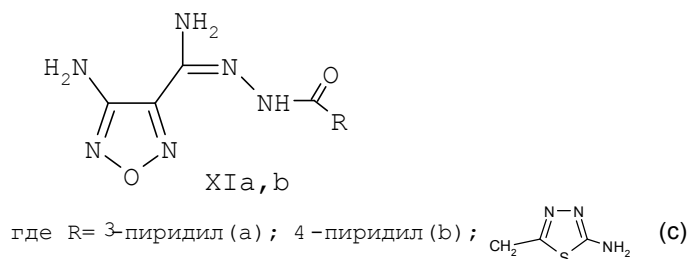
Полициклическая система (V), состоящая из трех оксадиазольных циклов, получена сплавлением иминоэфира I и амидоксима 3-аминофуразанкарбоновой кислоты.

Интересно поведение иминоэфира I в реакции с *орто*-замещенными анилинами и аминами алифатического ряда.



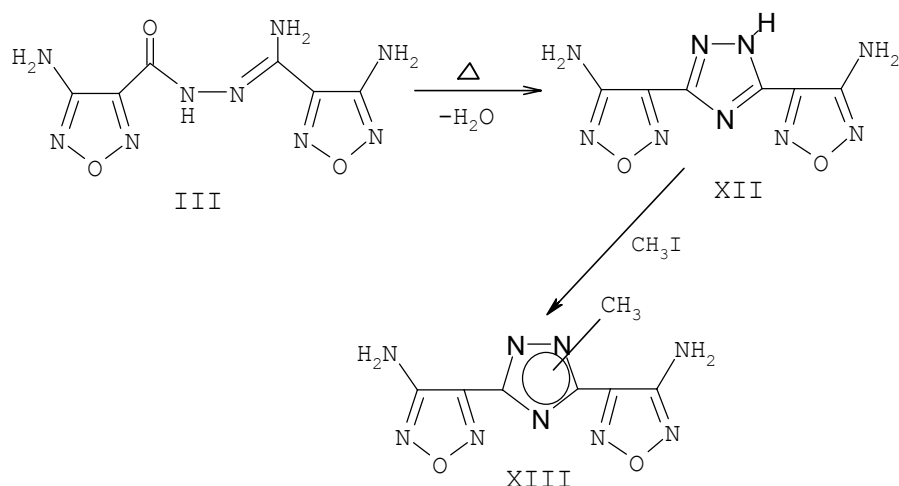
Если реакции иминоэфира I с *орто*-фенилен- и этилендиаминами приводят соответственно к (3-аминофуразанил)-бензимидазолу (VI) и -имидазолину (VIII) при кипячении в *iso*-пропиловом спирте, то *орто*-аминофенол в этих условиях оказался нереакционноспособным. Для образования (3-аминофуразанил)бензоксазола (VII) необходима более высокая температура и длительная выдержка. В случае аминоэтанола при любых условиях единственным продуктом реакции является амидин (IX), образования оксазолина не наблюдалось вообще. Алкилирование имидазолина (VIII) галоидалкилами позволило получить серию N-замещенных имидазолинов, содержащих 1,2,5-оксадиазольный цикл (X).

На основе иминоэфира I могут быть получены различные гетероилзамещенные амидразоны, содержащие 2 различных гетероциклических фрагмента. Так, нами были синтезированы пиридилзамещенные амидразоны 3-аминофуразанкарбоновой кислоты (XIa,b) и 1,3,4-тиадиазол (XIc).



Некоторые гетероилзамещенные амидразоны ряда 1,2,5-оксадиазола предложены для исследований в качестве потенциальных антимикробных и противотуберкулезных препаратов.

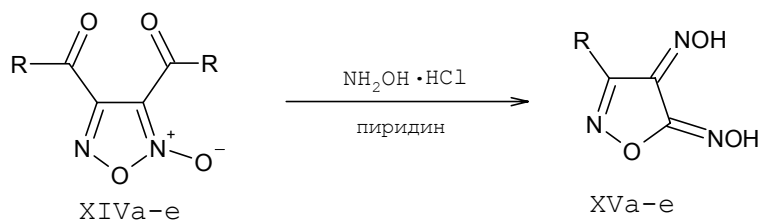
Замещенные гидразиды, в свою очередь, также могут служить исходными соединениями для синтеза различных полициклических структур, содержащих, например, 1,2,4-триазольный цикл. Дегидратацией замещенного гидразида 3-аминофуразанкарбоновой кислоты (III) при 240-250°C получена новая трициклическая система - 3,5-(аминофуразанил)-1-*H*-1,2,4-триазол (XII). Путем использования его NH-кислотных свойств было получено N-метилпроизводное (XIII). Как и в случае других 1,2,4-триазолов, продукт алкилирования (XIII) представляет собою смесь 1- и 4-N изомеров со значительным преобладанием первого (14:1).



Химическая модификация аминогрупп в этих соединениях позволит расширить круг новых соединений, содержащих 1,2,5-оксадиазольный фрагмент, для оценки их биологической активности.

Весьма перспективными для синтеза новых полигетероциклических производных оказались реакции N-оксидов 1,2,5-оксадиазола (в частности, диацилфуроксанов) с такими азотистыми нуклеофилами, как гидросиламин и гидразин.

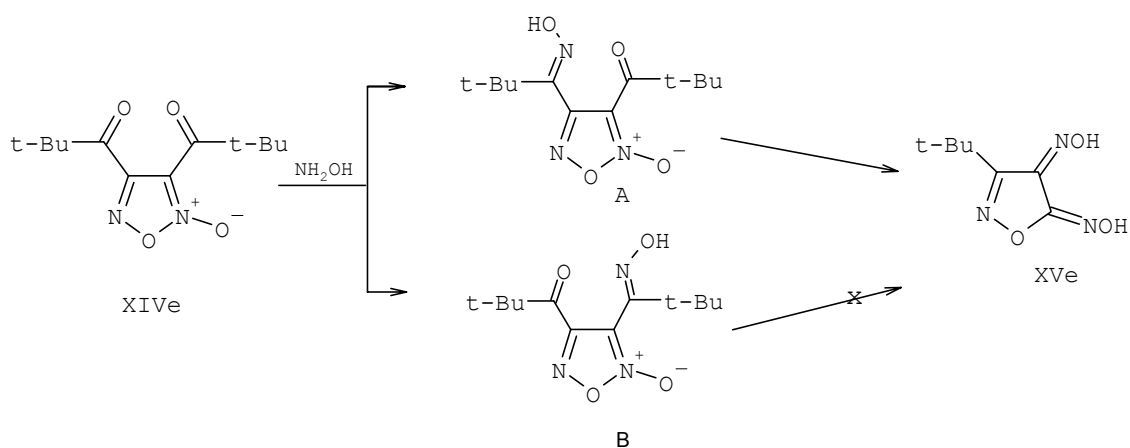
Ранее нами было показано, что при взаимодействии 3,4-дibenзоилфуроксана (XIVa) с гидроксидом гидросиламина в различных средах образуется 3-фенил-4,5-бис(гидроксимино)-4,5-дигидроизоксазол (XVa) [2]. Оказалось, что аналогично замещенным диароилфуроксанам (XIVb,c) в среде Py реагирует с гидросиламингидрохлоридом и 3,4-бис(4-метил-3-фуразаноил)фуроксан (XIVd) [3].



где R = C₆H₅ (a) ; 4-NO₂C₆H₄ (b) ; 4-CH₃C₆H₄ (c) ;
3-метилфуразаноил (d) ; трет-бутил (e)

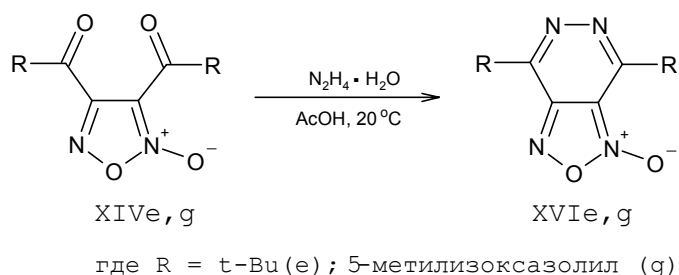
3,4-Бис(пивалоил)фуроксан (XIVe) (в отличие от диацетилфуроксана, взаимодействие которого с гидросиламином приводит к диоксиму с сохранением фуроксанового цикла [4]) в этих условиях также рециклизуется до производного изоксазола (XVe) [5].

Квантово-химические расчеты показывают, что атака гидросиламином во всех случаях начинается с фуразановой стороны диацилфуроксана, при этом наблюдается заметное изменение геометрии фуроксанового цикла и ослабление связи C_{фур}-C_{ацил}. В случае R=CH₃ атака гидросиламином по обоим атомам кислорода равновероятна; изменение длин связей в молекулах изомерных монооксидов незначительно. Дальнейшие превращения образовавшегося монооксида зависят как от электронных свойств заместителя, так и стерических факторов. При наличии электроноакцепторных или объемных заместителей монооксид претерпевает превращение в изоксазол (XV), при отсутствии таковых - образуется диоксим. На примере 3,4-бис(пивалоил)фуроксана (XIVe) удалось выделить оба изомерных монооксида и показать, что только изомер А способен превращаться в изоксазол (XVe).

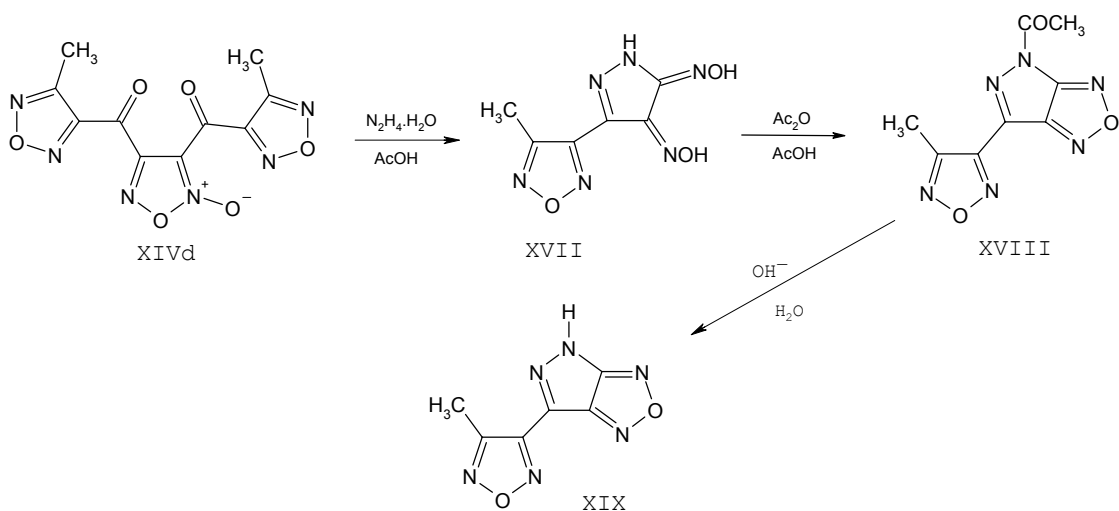


Аналогично имеющимся в литературе примерам 3-R-4,5-бис(гидроксимино)-4,5-дигидро-изоксазолы (XV) также не удалось дегидратировать с образованием фуразанового цикла при использовании самых разнообразных дегидратирующих агентов.

Несколько иное поведение диацилфуроксанов наблюдается в реакции с гидразином. В среде уксусной кислоты образуются пиридазино[4.5-с]фуроксаны (XVI) [5], т.е. реакция протекает с сохранением фуроксанового цикла. Аналогично реагировали с гидразин-гидратом 3,4-бис(пивалоил)- (XIVe) [6] и 3,4-бис(5-метилизоксазолил)- (XIVg)-фуроксаны.

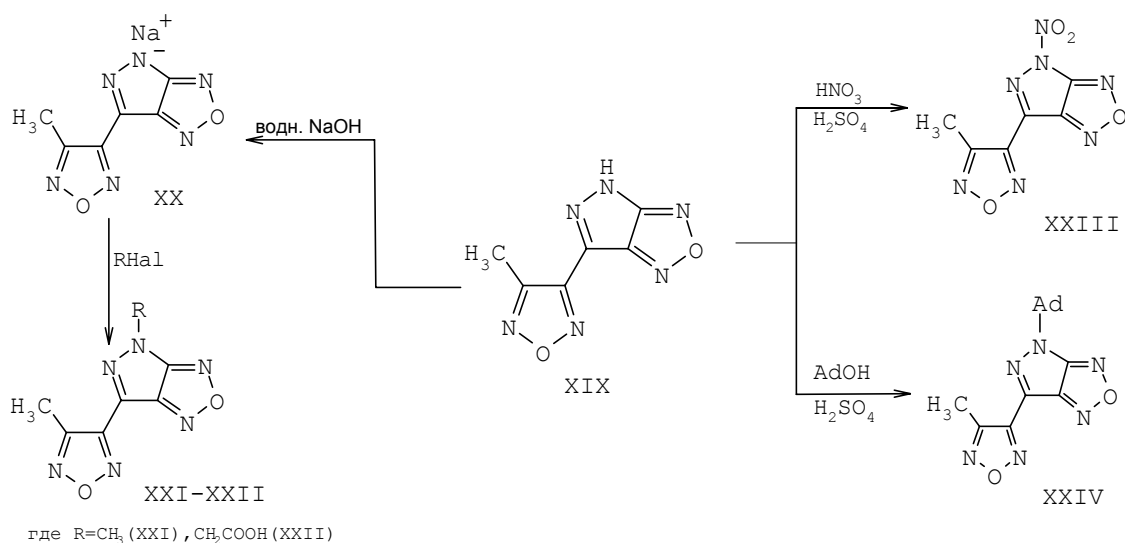


В отличие от вышеупомянутого, реакция 3,4-бис(4-метилфуразаноил)фуроксана (XIVd) в подобных условиях приводит к образованию 3-метил-4-(1H-4,5-дигидроксииминопиразолил)-1,2,5-оксадиазола (XVII), т.е. наблюдается рециклизация фуроксанового цикла [7].



Оксимные группы соединения (XVII) способны дегидратироваться в среде As_2O_3 в присутствии AcONa с образованием 4-ацетил-6-(4-метил-1,2,5-оксадиазолил)пиразоло-[3,4-с]-[1,2,5]оксадиазола (XVIII). Ацильная группа в соединении (XVIII) легко снимается водными растворами щелочей с образованием 6-(4-метил-1,2,5-оксадиазолил)-4H-пиразоло[3,4-с]-[1,2,5]оксадиазола (XIX). Соединение (XIX) проявляет реакционную способность, аналогичную другим NH-гетероциклам: образует соль (XX) при действии водной NaOH , алкилирование которой иодистым метилом и хлоруксусной кислотой приводит к N-замещенным соединениям (XXI) и (XXII).

1H-6-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)пиразоло[3,4-с][1,2,5]оксадиазол (XIX) может быть прониитрован серно-азотной смесью с образованием N-нитропроизводного (XXIII); гладко адамантилируется в среде концентрированной H_2SO_4 , выделяя с высоким выходом N-адамантильное производное (XXIV).



Таким образом, проведенные исследования показывают, что электроноакцепторные свойства фуразанового цикла способствуют рециклизации фуруксанового фрагмента до изоксазольного в реакции с гидроксиламином и пиразольного – в реакции с гидразином.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 99-03-33085а).

1. И.В. Целинский, С.Ф. Мельникова, С.В. Пирогов, А.В. Сергиевский. *ЖОрХ*, **35**, 2, 315-319 (1999).
2. I.V. Tselinsky, S.F. Melnikova, S.V. Pirogov, S.D. Shaposhnikov, Ch. Nather, T. Traulsen, W. Friedrichsen. *Heterocyclic Commun.* **6**, 1, 35-40 (2000).
3. С.Д. Шапошников, С.В. Пирогов, С.Ф. Мельникова, И.В. Целинский. *ЖОрХ*, **36**, 11, 1745-1746 (2000).
4. R. Behrend, H. Tryller. *Lieb. Ann. Chem.*, **283**, 209-210 (1894).
5. H. Shyder, N.E. Boyer. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4233-4238 (1955). G. Ponzio, G. Ruggeri. *Gazz. chim. ital.*, **56**, 733-745 (1926). E. Durio. *Gazz. chim. ital.*, **61**, 589-596 (1931).
6. И.В. Целинский, С.Ф. Мельникова, С.В. Пирогов, С.Д. Шапошников. *ХТС*, № 9, 1259-1261 (1999).
7. С.Д. Шапошников, С.В. Пирогов, С.Ф. Мельникова, И.В. Целинский. *ЖОрХ*, **36**, 5, 785-787 (2000).

Место С-нор, D-гомостероидных алкалоидов *veratrum*, *korolkowia* и *petilium* в фундаментальной фармакологии

Мирзаев Ю.Р., Шакиров Р., Шакирова У.Т.

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77*

С-нор, D-гомостероидные алкалоиды, выделенные из растений семейства лилейных (Liliaceae): Чемерицы (*Veratrum*), Корольковии (*Korolkowia*) и Рябчика (*Petilium*), являются главными в этих растениях [1-3], и их число превышает 100. Они представлены аминоспиртами, сложными эфирами и эфирогликоалкалоидами. Близость основной структуры алкалоидов к структуре типичных стероидных соединений обуславливает их липидорастворимость и тропность к мембранам клеток. Большое число этих алкалоидов и разнообразие клеток организма должны обеспечить самый широкий спектр их фармакологической активности. В целом же эти соединения в фармакологическом отношении изучены недостаточно, за исключением, возможно, цеведратовых эфиралкалоидов чемерицы, которые обычно называются веществами раздражающего типа, деполяризующими клеточные мембраны, или мембранными лабилизаторами [4-6]. Вертатрин и вертатридин до настоящего времени широко используются в качестве биореактивов, применяемых для экспериментальных целей в биологии и медицине [7, 8]. Эфиралкалоид протовертатрин (А) и алкалоидные смеси из Чемерицы белой, зеленой и Лобеля, произрастающих в Европе и Северной Америке, в 60-70-х годах широко применялись в клинике для снижения артериального давления и относились к особому классу гипотензивных средств с нейрорефлекторным механизмом действия [9-11]. Обращалось внимание на свойство этих веществ активировать нейрофизиологические системы в организме, призванные в норме регулировать уровень артериального давления без нарушения функций других органов. Несмотря на имевшийся клинический опыт использования этих соединений (в основном зарубежный) в качестве гипотензивных средств, среди вертатровых эфиралкалоидов не были выявлены представители, обладающие большей терапевтической широтой, и не была найдена возможность уменьшения их побочного рвотного действия, что и вызвало постепенное вытеснение этих веществ из клинической практики. Что касается использования этих веществ в виде биореактивов, то во всех случаях применяется вертатрин или его индивидуальный алкалоид вертатридин, хотя (по логике) для разных по своему характеру экспериментов должны были бы больше подходить те или другие, строго индивидуальные соединения. Что касается С-нор, D-гомостероидных алкалоидов растений *Korolkowia* и *Petilium*, то проведенные ранее исследования не позволили выявить специфичность их фармакологического действия.

В химическом отношении стероидные алкалоиды систематически исследовались в лаборатории химии алкалоидов в течение более 30 лет под руководством проф. Р. Шакирова. В фармакологическом отношении эти вещества одновременно испытывались в лаборатории фармакологии этого же института, и результаты исследований будут представлены ниже.

Результаты фармакологических исследований С-нор, D-гомостероидных алкалоидов *Veratrum*

Фармакологическая активность наиболее типичных представителей эфиралкалоидов, а именно: моно-, ди-, три- и тетраэфиров исследовалась в сравнительном аспекте, с точки зрения выявления зависимости особенностей фармакологической активности от структуры веществ. Углубленно изучался механизм действия веществ на артериальное давление и рвоту с целью выявления возможности увеличения фармакологической широты и уменьшения рвотного

эффекта, т.е. в тех направлениях, где имелись проблемы при использовании этих веществ в качестве лекарственных средств. Кроме того, изучалась возможность целенаправленного использования отдельных представителей исследованной гаммы индивидуальных алкалоидов в определенных областях исследовательской практики в медицине и биологии.

Сравнительное изучение влияния малых доз эфиралкалоидов на артериальное давление в острых опытах на кошках показало, что моноэфиры вератрин и вератроилзигаденин (см. схему 1) вызывают глубокое, но кратковременное гипотензивное действие; диэфиры гермбудин, гермерин и герминалин вызывают глубокую и более продолжительную гипотензию; триэфиры, герминалинин, гермитетрин и тетраэфир протOVERATрин-А вызывают медленно развивающееся и продолжительное гипотензивное действие. ЭД₃₀ гипотензивного действия, определенные на интактных собаках (по Ван-Леерзуму) составили соответственно 92; 51; 14; 9,8; 6,2; 1,4; 1,9 и 6,5 мкг/кг (в/в). Данные по острой токсичности алкалоидов (ЛД₅₀) позволили определить показатели фармакологической широты гипотензивного действия $K = \text{ЛД}_{50} / \text{ЭД}_{30}$, которая составила у диэфиров гермбудина, гермерина, герминалина и триэфиров гермитетрина и герминалинина соответственно 36, 35, 53, 43 и 33, в то время как у моноэфиров вератрина, вератроилзигаденина и тетраэфира протOVERATрина-А этот параметр равен 12, 15 и 14. Таким образом, ди- и триэфиры, превосходящие по фармакологической широте в 3-4 раза моно- и тетраэфиры, можно считать наиболее приемлемыми в качестве гипотензивных средств.

Ранее проведенные исследования механизма гипотензивного действия вератровых алкалоидов показали, что он сложен и складывается из рефлекторного угнетения симпатических сосудодвигательных центров ствола мозга, обусловленного усилением под влиянием этих веществ афферентной импульсации по блуждающим и синусным нервам, рефлекторного повышения тонуса центра блуждающего нерва, относящегося к парасимпатической нервной системе (ваг-вагального рефлекса), и одновременной активации симпато-адреналовой системы, тем более выраженной, чем больше вводимая доза. В случае больших доз алкалоидов, вводимых в/в, отмечается прессорное действие, особенно выраженное у диэфиров. Как установлено в наших исследованиях, прессорное действие диэфиров также является рефлекторным и обусловлено активацией чувствительных нервных окончаний кишечника и селезенки, где расположено афферентное звено рефлекса; эффекторными органами являются сосуды кишечника, селезеночных депо крови, а также надпочечники, мозговая ткань которых выделяет катехоламины под воздействием нервного влияния через чревной нерв, а также непосредственным стимулирующим воздействием алкалоидов на мозговую ткань надпочечников. Место замыкания рефлекса - спинной мозг. Ганглиоблокаторы бензогексоний и пентамин, α -адреноблокатор фентоламин, а также β -блокатор индерал устраняют прессорное действие веществ, воздействуя на различные звенья прессорного рефлекса. Ганглиоблокаторы и фентоламин усиливают гипотензивное действие алкалоидов.

Как известно, рвотное действие вератровых алкалоидов не устраняется наиболее известными противорвотными средствами: фенотербиталом, атропином, аминазином и галоперидолом [12]. Собственные исследования показали, что этаминал-натрия в субнаркозной дозе на собаках, а дроперидол в дозах, вызывающих сопорозное состояние, не устраняют рвоты от суммы алкалоидов Чемерицы Лобеля, а также гермерина, хотя и удлиняют латентный период. Как было установлено, оба вышеупомянутых вещества при введении вместе в малых дозах, вызывающих едва заметное седативное действие, устраняют рвоту, возникающую под действием алкалоидов, которые вводились в абсолютной эффективной дозе и даже при ее увеличении на 20% [13]. Позже было установлено, что дофаминовый блокатор дроперидол, обладающий, как оказалось, также и α -адреноблокирующим действием, усиливает и глубину, и продолжительность гипотензии алкалоидов. Другими словами, дроперидол и этаминал-натрия в седативных дозах позволяют существенно расширить терапевтическую широту за счет увеличения гипотензии, с одной стороны, и уменьшения рвотного действия, с другой, и, таким образом, сделать более приемлемым использование вератровых алкалоидов в качестве гипотензивных средств. Широкий круг исследований, проведенный с различными представителями цевератровых эфиралкалоидов от моно- до тетраэфиров, показал, что эти соединения различаются не только по степени активности, но и в качественном отношении. В наших опытах только моноэфиры вератрин и

вератроилзигаденин могли вызвать вератриноиду на скелетных мышцах и обладают наиболее выраженной раздражающей и анестезирующей активностью; диэфиры гермерин и гермбудин в больших дозах активировали симпато-адреналовую систему и вызывали реальный прессорный эффект; у триэфиров герминалина и гермитетрина гипотензивная активность наиболее специфична, так как проявляется при относительно меньших дозах, чем у моно- и диэфиров. Их ЭД₅₀ гипотензивного действия в дозах в 3-5 раз меньше, чем у диэфиров, и в 30-60 раз меньше, чем у моноэфиров. Кроме того, их гипотензивное действие более благоприятно в связи с тем, что оно развивается медленно и наиболее продолжительно по сравнению с другими эфиралкалоидами [14]. Сочетание высокой фармакологической широты и высокой гипотензивной активности делают эти соединения наиболее приемлемыми в качестве лекарственных гипотензивных средств с центральным нейрорефлекторным механизмом действия. Положительным свойством триэфиров является их слабая активация симпато-адреналовой системы.

Фармакологические исследования алкалоидов *Korolkowia*

Ограниченные фармакологические исследования алкалоидов *Korolkowia*, сделанные ранее [15, 16], выявили у них определенную спазмолитическую, гипотензивную и анестезирующую активности. Однако выраженность этих свойств была слабой и даже не приближалась к активности эталонных препаратов. Наши более поздние исследования позволили выявить у них высокую противоаритмическую активность.

Аминоспирты *Korolkowia* (см. схему 2) севедин и корсеверилин в дозах 1/10-1/20 от их ЛД₅₀ показали высокую противоаритмическую активность на моделях аконитиновой аритмии, при электрическом раздражении миокарда и при перевязке нисходящей ветви левой коронарной артерии; отмечался антагонизм к фибрилляторному действию хлорида кальция и сульфата бария. Эфиры аминоспиртов 3-моноацетил- и 3,6-диацетил- севедина и корсеверилина превосходили по активности аминоспирты в 5-10 раз (на модели аконитиновой аритмии и других моделях), но не влияли на хлорид кальциевую и хлорид бариевую модели аритмии. У дикетона севединина, обладающего наибольшей фармакологической широтой и оказывающего противоаритмический эффект на всех моделях аритмии, выявлена β -адреноблокирующая активность на изолированном, спонтанно сокращающемся правом предсердии крысы. Другими словами, в ряду алкалоидов *Korolkowia* выявлены представители антиаритмических средств, относящиеся к I, I + IV и I + III + IV классам антиаритмических средств. Алкалоиды *Korolkowia* выгодно отличаются от известных антиаритмиков новокаинамида, хинидина и ритмилена своей большой фармакологической широтой, меньшим влиянием на уровень артериального давления и сократимость миокарда [17]. В противоположность известным антиаритмикам алкалоиды *Korolkowia* практически не проникают через ГЭБ, т.е. они практически лишены центральных эффектов, что следует считать их положительным качеством как потенциальных лекарственных препаратов. Особо следует отметить избирательное M₂-холиноблокирующее свойство аминоспиртов, проявляющееся уже в подпороговых антиаритмических дозах [18]. Блокада M₂-рецепторов сердца не сопровождается M-холиноблокирующим действием на гладкомышечных и секреторных органах. Известные, применяемые в клинике антиаритмики также блокируют M-рецепторы, но их действие не избирательно, и это создает проблемы в применении этих средств в виде парезов гладкомышечных и секреторных органов, а также центральных эффектов [19]. Блокада M-рецепторов сердца является в ряде случаев положительным свойством препаратов, так как предохраняет сердце от тормозных вагусных воздействий, являющихся причиной серьезных осложнений, особенно на фоне поражений миокарда. Вышеперечисленные свойства алкалоидов *Korolkowia* свидетельствуют об их значительных преимуществах как потенциальных противоаритмических средств. Аминоспирты *Korolkowia*, обладающие избирательным M₂-холиноблокирующим свойством, могли бы, в принципе, составить особую подгруппу в I-м классе антиаритмиков.

Результаты фармакологического изучения империалина и его производных

Алкалоиды Petilium по структуре близки алкалоидам Korolkowia. Отличия заключаются в том, что у первых при атоме С-20 имеется гидроксил, кольца D и E имеют цис-сочленение, метильная группа при атоме С-25 ориентирована β -аксиально, а гидроксил при атоме С-14 отсутствует [18].

Из алкалоидов Petilium наиболее доступным и выделяющимся в наибольшем количестве является аминспирт империалин [1]. Ранее у него были выявлены спазмолитические, гипотермические, противовоспалительные и гипотензивные свойства [20, 21]. В наших исследованиях было обращено внимание на то, что империалин начинал блокировать проводимость электрических импульсов через сердечную ветвь блуждающего нерва, начиная с дозы 0,01 мг/кг, т.е. его активность была сопоставима с активностью атропина, в то время как на гладкомышечных и секреторных органах М-холиноблокирующая активность была выражена слабо или совсем не проявлялась. Это послужило основанием для подробного изучения мускаринолитической активности империалина. Было установлено, что помимо ваголитического действия империалин проявлял антагонизм к отрицательному хронотропному действию карбахолина в острых опытах на кошках и крысах, угнетал отрицательное хронотропное и отрицательное инотропное действие карбахолина на спонтанно сокращающемся изолированном правом предсердии морской свинки, причем его активность составляла 20-25% от активности атропина, в то время как по антагонизму к М-холинопозитивному действию карбахолина его активность менялась в пределах от 0,8 до 1,2% на гладкомышечных органах; а на слюнных железах она составляла < 0,1%. Соотношение выраженности М-холиноблокирующей активности на сердце, изолированной кишке и слюнной железе примерно соответствовало ряду 200:10:1, т.е. империалин являлся кардиоизбирательным или М₂-холиноблокатором [22]. Полусинтетические сложные эфиры империалина с алифатическими и циклическими эфирами превосходили активность самого империалина в 1,5-5 раз, а по продолжительности ваголитического действия до 10 раз. Сложные эфиры империалина сохраняли тропность к М₂-подтипу рецепторов.

Далее были синтезированы галоидпроизводные империалина (см. схему 3), которые в целом оказались наиболее активными М-холиноблокаторами в ряду производных империалина [24, 25]. Наиболее активное соединение в ряду галоидпроизводных - α -хлоримпериалин - превосходил по М₂-холиноблокирующей активности империалин в 12 раз, а атропин в 3 раза. α Cl- и 3 α J-Империалины теряли избирательность между М₂-рецепторами сердца и М₄-рецепторами кишечника (согласно современной классификации М-рецепторов [26]), а разница в их М-блокирующей активности на этих рецепторах была меньше, чем в 10 раз. По отношению к М₃-рецепторам слюнных желез холиноблокирующая активность этих соединений оставалась низкой, хотя и не настолько, как у самого империалина и его сложных эфиров.

Примечательной особенностью галоидпроизводных, особенно α Cl-империалина, является их легкая проницаемость через ГЭБ [24, 27]. По антагонизму к ареколиновому тремору империалин превосходил атропин и амизил примерно в 4 раза. Специальное изучение психотропной активности 3 α Cl-империалина и смеси его α - и β -изомеров показало, что в тесте тревоги у крыс, вызываемой сменой привычной обстановки (по Р. Sanberg e.a 1989), ЭД₅₀ анксиолитической активности у α Cl-империалина составила 0,008 ÷ 0,002 мг/кг, α , β Cl-империалина - 0,011 ÷ 0,003 мг/кг. Высокая анксиолитическая активность производных империалина подтвердилась и в тестах по изучению анксиолитической активности (по И.П. Лапину и соавт., 1991; T.Kilfoil e.a., 1989). ЭД₅₀ анксиолитического действия атропина и известного анксиолитика диазепамы составили соответственно 0,35 ÷ 0,06 и 0,94 ÷ 0,24 мг/кг. На основании этих опытов можно полагать, что центральные М₂-холиноблокаторы представляют собой новый класс анксиолитических средств [24]. Далее было установлено, что производные империалина в противоположность атропину и амизилу не нарушают, а более того, проявляют отчетливую тенденцию к ускорению выполнения условного пищеводвигательного рефлекса и не влияют на продолжительность снотворного эффекта этаминала натрия, т.е. не проявляют седативного действия. Можно предполагать, что α Cl-империалин, будучи примененным в качестве анксиолитика, не нарушил бы память и не

влият бы на процесс концентрации внимания, что свойственно производным бензодиазепина, которые наиболее часто применяются в качестве анксиолитиков.

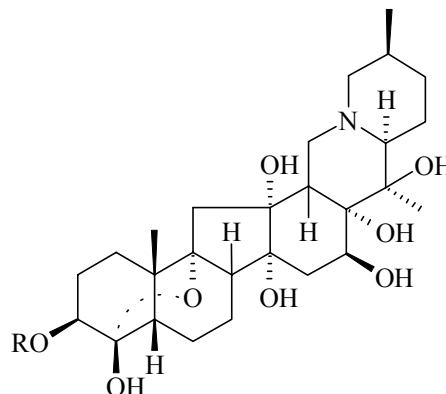
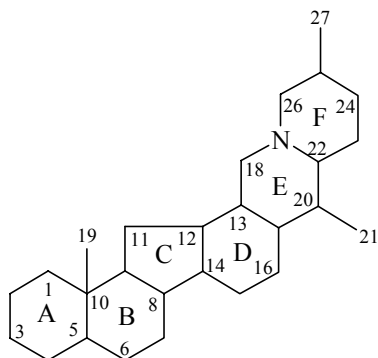
В тесте агрессивности белых мышей (по G.Wagner e.a., 1979) α Cl-империалин уже в дозе 0,001 мг/кг начинал уменьшать число покусываний мишени при насильственном механическом обездвиживании в стеклянном цилиндре. Доза 0,009 мг/кг составила ЭД₅₀ противояггессивного действия. Однако в тесте агрессивности белых мышей самцов (линия BALB-C), вызываемой суточной социальной изоляцией (по В.П. Пошивалову 1986), противояггессивное действие проявлялось лишь в дозах, превышающих 2,0 мг/кг. Примерно в таких же дозах отмечался противояггессивный эффект в тесте драк крыс, вызываемых электроболевым раздражением их лапок при парном высаживании в изолированную камеру.

Йодметилат империалина, как оказалось, сочетает в себе высокую периферическую М₂-холиноблокирующую активность, в 4 раза более выраженную, чем у империалина, и плохую проницаемость через ГЭБ [28]. Принимая во внимание то, что центральные мускарино-блокирующие эффекты М-холиноблокаторов являются причиной возникновения некоторых побочных эффектов и, прежде всего, неконтролируемого учащения частоты сердечных сокращений [29], можно предполагать, что йодметилат империалина мог бы отвечать требованиям периферических М₂-мускариновых блокаторов как потенциальных лекарственных средств.

Как империалин, так и все его производные в дозах, блокирующих М₂-рецепторы сердца или даже при их превышении в 10 раз, увеличивали чувствительность гладкомышечных и внешнесекреторных органов к воздействию карбахолина или усиливали функциональную активность этих органов [30]. Выраженность холинопозитивного действия веществ на различных органах неодинакова, и активация в процентном отношении может меняться от 25 до 300% по сравнению с контрольным уровнем. Свойство М₂-блокаторов повышать функциональную активность гладкомышечных и секреторных органов в принципе может иметь самостоятельное значение как альтернатива антихолинэстеразным препаратам.

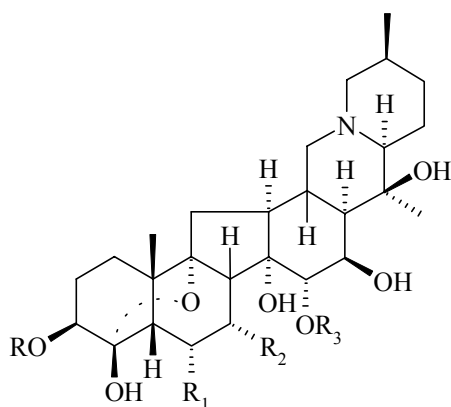
Анализ структурных особенностей алкалоидов растений 3-го рода позволяет заметить, что наряду с общим С-нор, D-гомостероидным скелетом у них имеются и отличительные особенности. У алкалоидов Veratrum между циклами А и В имеется семикеталь, расположенная между атомами С3 и С9; имеются также 7-9 атомов кислорода в виде ОН-групп, которые частично замещены кислотными остатками карбоновых или циклических кислот, причем число замещенных ОН-групп существенно меняет особенности их гипотензивного и других свойств. По классификации БАС (по Ariens [31]), вератровые алкалоиды, относящиеся к веществам раздражающего типа [4], могут быть отнесены к агонистам различных чувствительных нервных окончаний и прежде всего вегетативной нервной системы, особенно тех, что принимают участие в регуляции уровня артериального давления. Что касается структуры алкалоидов Korolkowia и Petilium, в них имеется лишь по 3 атома кислорода, из которых: у империалина при атоме С-5 - в виде кето-группы, а у алкалоидов Korolkowia - все в виде ОН-групп. Более существенным отличием для этих групп алкалоидов является пространственное сочленение их циклов D и E: у империалина эти циклы сочленены в цис-положении, а у алкалоидов Korolkowia - в транс. Цис-конфигурация обуславливает изогнутость молекулы империалина, а у алкалоидов Korolkowia транс- положение обуславливает уплощение молекулы алкалоидов. Упомянутые отличия в строении объясняют тропность империалина и его производных к М₂-подтипу рецепторов, а у алкалоидов Korolkowia - к миокарду и проводящей системе сердца.

Таким образом, исследованные С-нор, D-гомостероидные алкалоиды 3-х родов растений представляют собой новые химические и фармакологические классы потенциальных лекарственных средств. Высокая активность, сочетающаяся с оригинальностью фармакологического действия, позволяет представить их в качестве эталонных препаратов: центральных и периферических М₂-холиноблокаторов, нового фармакологического класса анксиолитиков, антиаритмиков I, I + IV и I + III + IV классов, серии гипотензивных средств с коротким, средним и продолжительным действием с нейрорефлекторным механизмом действия, а также средств, активирующих симпато-адреналовую систему и др.

С-нор, D-гомостероидные алкалоиды *Veratrum*

1. Вератрин $R = \text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$

2. Вератридин $R = \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_3$



3. Вератраилзигаденин $R = \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_3$, $R_1=R_2=R_3=\text{H}$

4. Гермбудин $R = \text{CO}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $R_1=\text{H}$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

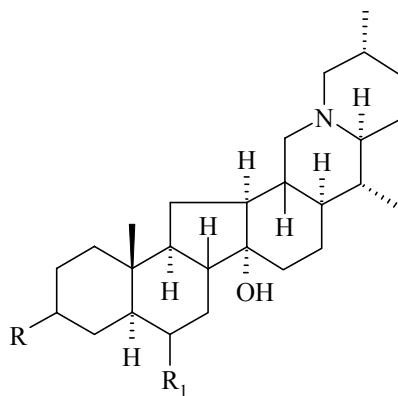
5. Гермерин $R = \text{CO}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $R_1=\text{H}$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

6. Гермналин $R = \text{CO}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OAc})-\text{CH}_3$, $R_1=\text{H}$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

7. Гермналинин $R = \text{CO}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $R_1=\text{H}$, $R_2=\text{OAc}$, $R_3=\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

8. Гермитетрин $R = \text{CO}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OAc})-\text{CH}_3$, $R_1=\text{H}$, $R_2=\text{OAc}$, $R_3=\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

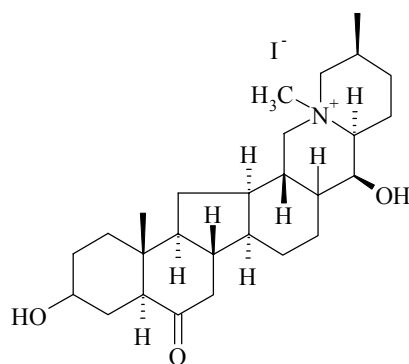
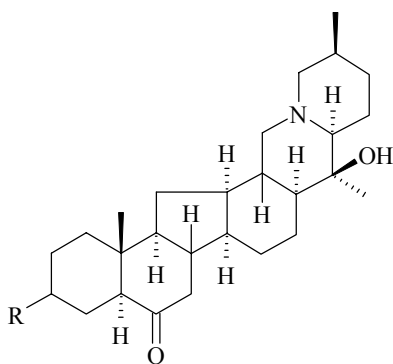
9. Протовератрин А $R = \text{CO}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $R_1=R_2=\text{OAc}$, $R_3=\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

С-нор, D-гомостероидные алкалоиды *Korolkowia*

10. Севедин $R=R_1=OH$
 11. Севединин $R=R_1=O$
 12. Корсеверилин $R=\alpha OH, R_1=\beta OH$
 13. Диацетилсеведин $R=R_1=OAc$

Схема 3

Производные империалина



20. Иодметилатимпериалин

14. Империадин $R=\beta OH$
 15. 3 α -Хлоримпериадин $R=\alpha Cl$
 16. 3 β -Хлоримпериадин $R=\beta Cl$
 17. 3 β -Бромимпериадин $R=\beta Br$
 18. 3 α -Иодимпериадин $R=\alpha I$
 19. 3 β -Иодимпериадин $R=\beta I$

1. Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов / *Химия природ.соедин.*, № 1, 3-22 (1980).
2. R. Shakirov, M.S. Yunusov / *Natural Products Reports*, v.7, № 6, 557-564 (1990).
3. В.В. Кулькова, Р. Шакиров, А.Л. Дьяконов / *Химия природ. соедин.*, № 2, 131-168 (1999).
4. И.Е. Мозгов / *Фармакология*, М., 1974, с. 187-194.
5. Y. Frank / *Federat. Proc.*, v. 27, № 1, 132-136 (1968).
6. K. Fink, M. Gothert, E. Schlicker / *Naunym - Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 36, № 4, 53-60 (1990).
7. Ю.Р. Мирзаев, М.Б. Султанов / *Докл. АН УзССР*, № 6, 47-49 (1984).
8. S. Doygrel, B. Bishop / *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 48, № 8, 820-824 (1996).
9. P. Bouyard / *Marseille med.*, 110, № 10, 771-776 (1973).
10. V. Rossy / *Amer. J.Pharm.*, 142, № 5, 197-207 (1970).
11. E. Martin / *Drug Interaction Index 1978/1979*, Philadelphia - Toronto, 1978, p. 261.
12. W. Lawrence, E. Radhnert, A. Richard, B. Brau / *J. Pharm. Sci.*, 53, № 4, 417-420 (1964).
13. Ю.Р. Мирзаев, Т.К. Саидкасымов / В сб.: "*Фармакология природных соединений*", Ташкент, "Фан", 1979, с.160.
14. Ю.Р. Мирзаев, Р. Шакиров / В сб.: "*Химическая и медико-биологическая оценка новых фитопрепаратов*", М., 1989, с. 220.
15. Т.К. Саидкасымов, Ш.К. Умарова / В сб.: "*Фармакология алкалоидов и сердечных гликозидов*", Ташкент, "Фан", 1971, с. 248.
16. Н.А. Ишмухамедов, М.Б. Султанов / В сб.: "*Фармакология алкалоидов*", Ташкент, "Фан", 1965, с. 355.
17. Ю.Р. Мирзаев, К. Самиков, Р. Шакиров, В.В. Кулькова, Д.У. Абдуллаева и др./ *Кимё ва фармация*, № 4, 62-66 (1996).
18. Ю.Р. Мирзаев, И.Т. Плотникова, Р. Шакиров, К. Самиков, В.В. Кулькова / *Хим. фарм. ж.*, 4, № 4, 50-53 (1991).
19. L. Danziger, J. Horn / *Arch. Int. Med.*, 143, № 9, 1683-1686 (1983).
20. Т.К. Саидкасымов, М.Б. Султанов / В сб.: *Фармакология алкалоидов и сердечных гликозидов*, Ташкент, "Фан", 1971, с. 248.
21. I. Mir, B. Ghatak, I. Ray / *Indian J. Exper. Biol.* v. 3, № 4, 249-252 (1965).
22. Ю.Р. Мирзаев / *Докл. АН УзССР*, № 6, 48-50 (1986).
23. Ю.Р. Мирзаев, Р. Шакиров, У.Т. Шакирова, А. Набиев / *Химия природ. соедин.*, № 4, 587-589 (1993).
24. Ю.Р. Мирзаев, И.Т. Плотникова / *Докл. АН РУз*, № 11-12, 47-49 (1995).
25. Yu.R. Mirzaev, R. Shakirov, U.T. Shakirova / *3-rd Internat. Symp. on the Chem. of Nat. Comp. (SCNC)*, 19-22 oct., Uzbekistan, Buchar, 1998, p. 96.
26. A. Roffel, H. Meurs, I. Zaagma / *Fundam. Clin. Pharmacol.*, v. 3, № 3, 404 (1989).
27. Yu.R. Mirzaev, R. Shakirov, U.T. Shakirova / *2-nd Internat. Symp. on the Chem. of Nat. Compounds (SCNC)*, 22-24 oct. 1996, Eskishehir, Turkey, p. 163.
28. Yu.R. Mirzaev, R. Shakirov, U.T. Shakirova / *3-rd Internat. Symp. on the Chem. of Nat. Compounds (SCNC)*, 19-22 oct., Uzbekistan, Buchar, 1998, p. 96.
29. Ю.Р. Мирзаев, И.Т. Плотникова, Р. Шакиров / *Эксперим. и клин. фармакология*, № 4, 14-17 (1993).
30. Ю.Р. Мирзаев, И.Т. Плотникова / *Докл. АН УзССР*, № 7, 49-51 (1991).
31. E. Ariens / *I. Cardiov. Pharmacol.*, 5, Suppl, № 1, 8-15 (1983).

Новые P,N-содержащие гетероциклы на основе реакций 2-R-4-оксо-5,6-бензо-1,3,2-диоксафосфоринанов с имидами

Миронов В.Ф.¹, Бурнаева Л.М.², Ивкова Г.А.², Романов С.В.²,
Коновалова И.В.², Губайдуллин А.Т.¹, Литвинов И.А.¹

¹Казанский государственный университет

420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН

420088, Казань, ул. Арбузова, 8

Фосфорилированные производные салициловой кислоты (5,6-бензо-1,3,2-фосфоринан-4-оны или “салицилфосфиты”), полученные Аншоцем [1] более ста лет назад, представляют интерес с нескольких точек зрения (см. обзор [2]). Являясь смешанными ангидридами фосфористой и карбоновых кислот, они привлекательны в синтезе новых типов фосфорорганических соединений. Во-вторых, они так же, как и сама салициловая кислота, проявляют высокую биологическую активность. Кроме того, они могут использоваться в химии полимеров. И, наконец, их можно использовать в качестве фосфорилирующих и ацилирующих реагентов в биохимии для мягкого введения фосфитной функции в сложные природные соединения. Салицилфосфиты имеют интересную структурную особенность: они являются ацилфосфитами, содержащими весьма реакционноспособный эндоциклический фрагмент P–O–C(O). Присутствие нуклеофильного атома фосфора и электрофильной карбонильной группы в одной и той же молекуле придает им необычные свойства - способность легко вступать в реакции как с электрофилами, так и с нуклеофилами.

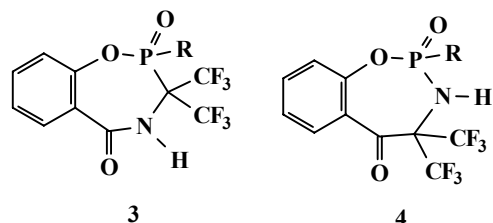
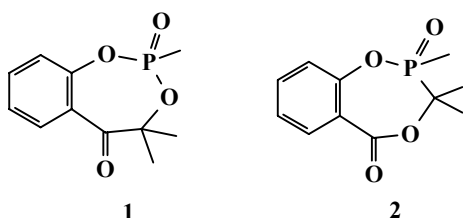
Присутствие существенного положительного заряда на атомах углерода и фосфора было показано методом MNDO для салицилфторфосфита [3]. Первые 2 потенциала ионизации, определенные методом фотоэлектронной спектроскопии, принадлежат двум π -орбиталям бензольного кольца, и только 3-й потенциал соответствует неподеленной электронной паре атома Р.

Особенности электронной структуры салицилфосфитов и их высокая способность раскрывать фосфоринановый цикл под действием электрофилов находятся в согласии с данными по их реакциям с активированными карбонильными соединениями (см. обзор [4]). В этих реакциях происходит расширение фосфоринанового гетероцикла с регио- и стереоселективным образованием 6,7-бензо-1,3,2- и 6,7-бензо-1,4,2-диоксафосфепинов (1, 2).

Из соединений, имеющих кратную связь C=N, только имин гексафторацетона был вовлечен в реакции с салицилфосфитами. Оказалось, что они проявляют

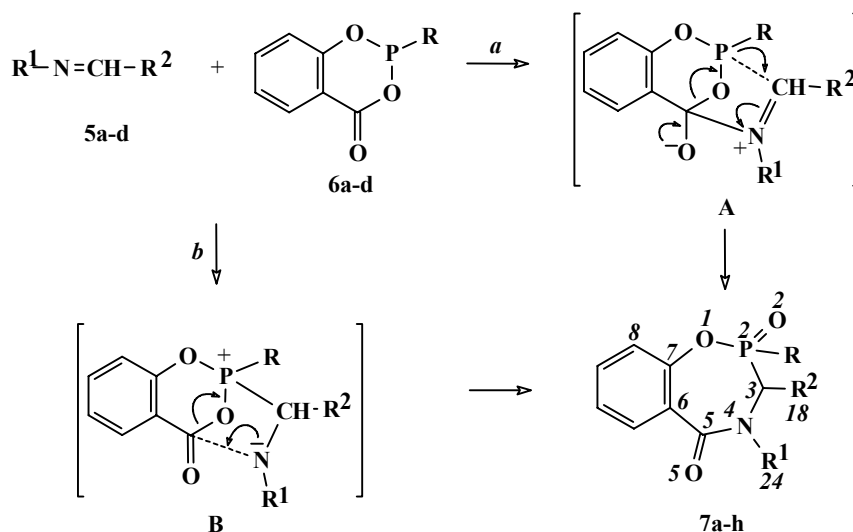
нуклеофильные свойства в реакции с этим имином. В зависимости от природы экзоциклического заместителя при атоме Р с высоким выходом могут быть получены 1,4,2- и/или 1,3,2-оксазафосфепины (3, 4) [5]. Необходимо также отметить, что салицилфосфиты содержат хиральный атом Р и являются удобными субстратами для исследования реакций с прохиральными карбонильными соединениями и имидами.

В этой статье нами впервые описаны реакции салицилфосфитов с альдимидами и гидрозами. N-Метил- и N-бензилимины (5), полученные на основе ароматических альдегидов, экзотермически реагируют с салицилфосфитами (6), содержащими акцепторные экзоциклические заместители при атоме Р, и дают густые вязкие масла, которые при обработке эфиром или бензолом переходят в бесцветные кристаллические осадки 6,7-бензо-1,4,2-оксазафосфепинов (7),



структура которых была установлена на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии и РСА.

Реакции являются региоселективными, поскольку 1,4,2-оксазафосфеины образуются в качестве единственных продуктов. Стереоселективность реакций составляет 70-90% в зависимости от природы заместителей R^1 и R^2 . Необходимо отметить, что бензальдегид, содержащий более электрофильный атом С в карбонильной группе по сравнению с таковым в группе $\text{C}=\text{N}$, не реагирует с салицилфосфитами даже при нагревании (100°C). Высокая реакционная способность иминов по отношению к салицилфосфитам может быть объяснена тем, что в этих реакциях в качестве нуклеофила выступает атом N имиона (**5**) (направление *a*), а не атом Р (направление *b*), как это имеет место в реакциях с имином гексафторацетона [5]. В этих условиях более нуклеофильный фосфит (**6**, $\text{R} = \text{Me}$) не проявляет признаков взаимодействия с имионами (**5**), по крайней мере в течение месяца.

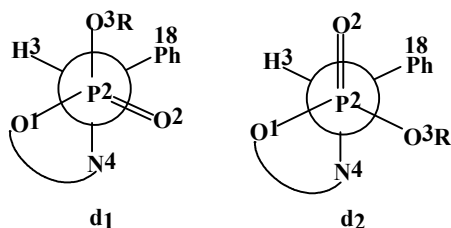


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Ph}$ (**5a**); PhCH_2, Ph (**5b**); $\text{Me}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe-4}$ (**5c**); $\text{Me}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2\text{-4}$ (**5d**); $\text{R} = \text{CH}_2\text{CF}_3$ (**6a**), $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}$ (**6b**), $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ (**6c**), C_6F_5 (**6d**); $\text{R}, \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CF}_3, \text{Me}, \text{Ph}$ (**7a**); $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}, \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe-4}$ (**7b**); $\text{CH}(\text{CF}_3)_2, \text{Me}, \text{Ph}$ (**7c**); $\text{CH}(\text{CF}_3)_2, \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2\text{-4}$ (**7d**); $\text{C}_6\text{F}_5, \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe-4}$ (**7e**); $\text{C}_6\text{F}_5, \text{PhCH}_2, \text{Ph}$ (**7f**); $\text{C}_6\text{F}_5, \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2\text{-4}$ (**7g**); $\text{C}_6\text{F}_5, \text{Me}, \text{Ph}$ (**7h**).

Нуклеофильная атака имиона (**5**) на фосфит (**6**) происходит, по-видимому, через промежуточное образование биполярного иона (**A**) со связью $\text{P}-\text{C}$. Последующее взаимодействие атома Р с атомом С группы $\text{C}=\text{N}$ и расщепление ангидридной связи $\text{PO}-\text{C}$ дают конечные продукты реакции – 1,4,2-оксазафосфеины (**7**). Направление (*b*), включающее нуклеофильную атаку атома Р на атом С имиона и образование биполярного иона (**B**) со связью $\text{P}-\text{C}$, маловероятно по причине низкой нуклеофильности салицилфосфитов (**6**), имеющих фторированный экзотический заместитель.

Нуклеофильная атака атома N на фосфит подтверждается результатами реакций салицилфосфитов (**6**) с имином (**5**), содержащим донорный заместитель в бензольном кольце. Так, реакции N-метил-4-метокси- и N-метил-4-диметиламинобензальминов (**5c, d**) с фосфитом (**6d**) протекают с большим экзотическим эффектом и быстрее, чем реакции в случае незамещенного имиона (**5a**). Однако при этом происходит небольшое падение стереоселективности (до $\sim 70\%$). Интересно отметить, что реакция между N-бензилбензальмином (**5b**) и фосфитом (**6d**) является довольно медленной при 20°C . Нагревание в бензоле (80°C) приводит к снижению стереоселективности до 60%. Очевидно, что стереоселективность этих реакций обусловлена кинетическими причинами.

Структура соединений (7) была установлена методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P и ИК-спектроскопии. В спектрах ЯМР ^{31}P гетероциклов (7) в области 18-25 м.д. наблюдаются сигналы, характерные для производных тетракоординированного атома Р, содержащих фосфорильную группу и по крайней мере одну связь Р–С. В спектре ЯМР ^1H соединений (7) протон фрагмента РСН резонирует в области 5-6 м.д. В высокопольной области (55,3-57,5 м.д.) спектров ЯМР ^{13}C присутствует дублет дублетов с характерными величинами прямых констант спин-спинового взаимодействия $^1J_{\text{PC}}$ и $^1J_{\text{HC}}$ (144-153 и 134-140 Гц соответственно). Согласно уравнениям Карплуса небольшие величины вицинальных констант $^3J_{\text{PC}}$ ($^3J_{\text{PO}1\text{C}7\text{C}6} \sim 0$, $^3J_{\text{PO}1\text{C}7\text{C}8} \sim 0 \div 3,8$, $^3J_{\text{PC}3\text{NC}5} \sim 0 \div 0,9$, $^3J_{\text{PC}3\text{NC}24} \sim 0 \div 1,2$ Гц в обоих диастереомерах) связаны с небольшими величинами



соответствующих торсионных углов (POC^7C^6 $67 \div 71^\circ$, POC^7C^8 $113 \div 118^\circ$, PC^3NC^5 $80 \div 86^\circ$, $\text{PC}^3\text{NC}^{24}$ $101 \div 111^\circ$). По-видимому, эти углы остаются примерно такими же в растворах для обоих диастереомеров. Величины геминальных констант $^2J_{\text{PC}3\text{H}}$ и $^2J_{\text{PC}3\text{C}18}$ при переходе от диастереомера d_1 к диастереомеру d_2 также изменяются в незначительной степени и лежат в пределах $-12,2 \div -16,7$ и $3,3 \div 8,5$ Гц соответственно. Различие в величинах химических сдвигов в спектре

ЯМР ^1H при атоме C^3 более существенно и составляет $\Delta\delta(\text{H}^3) \sim 0,93$ м.д. в двух диастереомерах (d_1 и d_2). Этот факт может указывать на различную взаимную ориентацию протона H^3 , фенильной и фосфорильной групп. В преимущественном диастереомере (d_1) торсионные углы $\text{O}^2\text{P}^2\text{C}^3\text{H}^3$ и $\text{O}^2\text{P}^2\text{C}^3\text{C}^{18}$ составляют $177 \div 178^\circ$ и $55 \div 58^\circ$ соответственно. Поскольку относительное расположение связей $\text{C}^3\text{--H}^3$ и $\text{C}^3\text{--C}^{18}$ одинаково во всех диастереомерах, можно заключить, что разница в химических сдвигах протона H^3 обусловлена влиянием магнитной анизотропии фосфорильной группы (см. проекции Ньюмена вдоль связи $\text{P}^2\text{--C}^3$), то есть *цис*- или *транс*-ориентацией связей $\text{C}^3\text{--H}^3$ и $\text{P}^2\text{--O}^2$. В ИК-спектре изомерных фосфеинов (7) присутствует интенсивная полоса поглощения, относящаяся к валентным колебаниям амидной CO - группы ($1630\text{--}1655\text{ см}^{-1}$).

Вследствие того, что на основании только данных ЯМР невозможно провести точное

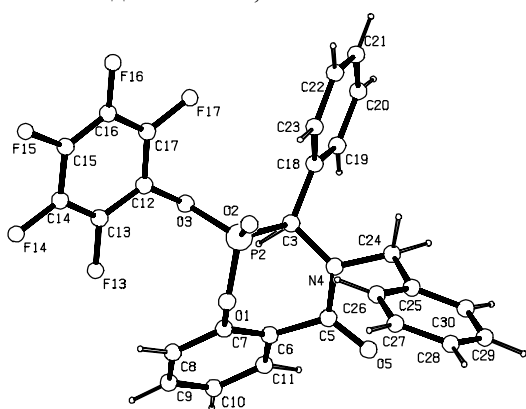


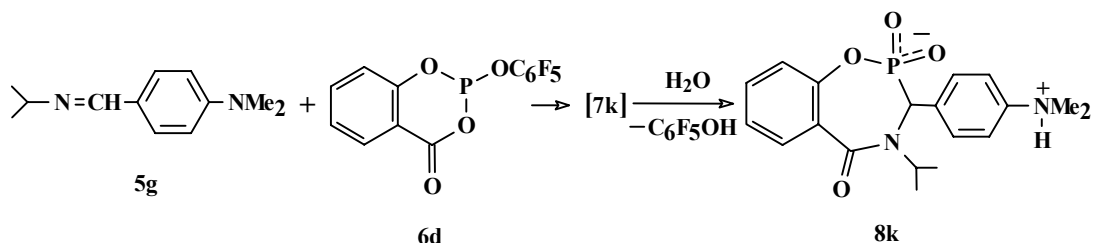
Рис. 1. Геометрия молекулы фосфеина (7f).

отнесение конфигураций для фосфеинов (7), структура выделенных преимущественных диастереомеров (d_1) этих соединений была исследована методом РСА. Преимущественные диастереомеры соединений (7с, е, f) имеют конфигурацию R_pS_c (S_pR_c) (7с), S_pS_c (R_pR_c) (7е, f).

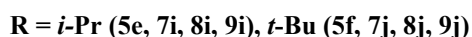
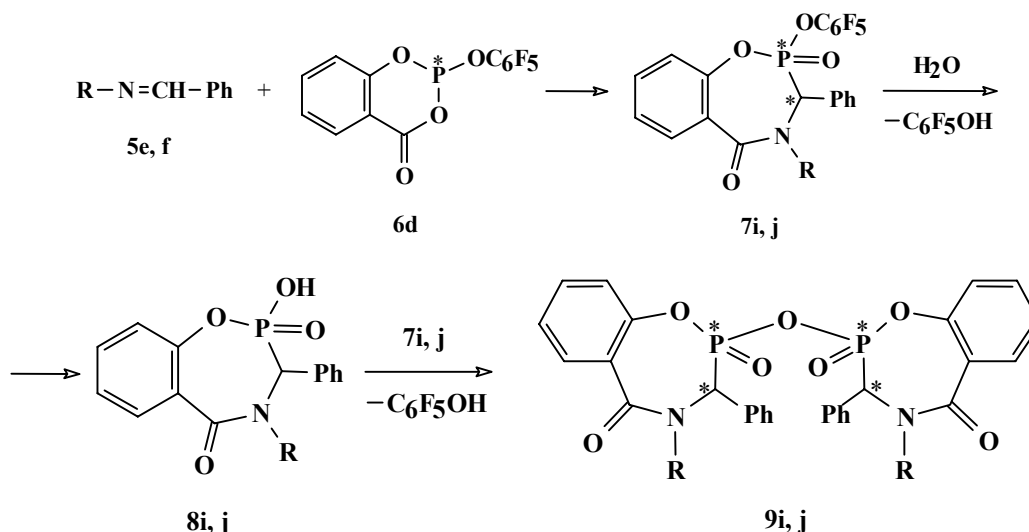
Молекулярная структура соединения (7f) показана на рис. 1. Конформация гетероцикла может быть описана как несимметричная (искаженная) ванна. Атомы N в молекулах соединений (7с, е, f) имеют планарно-тригональную конфигурацию [сумма валентных углов при атоме N^4 составляет $359,9(3)^\circ$ (7с), $358,2(7)^\circ$ (7е), $360,0(2)^\circ$ (7f)], а фрагменты $\text{C}^{24}\text{N}^4\text{C}^5\text{O}^5$ являются практически плоскими.

Во всех молекулах соединений (7 с, е, f) вдоль связи $\text{P}^2\text{--C}^3$ реализуется “шахматная” (скошенная) конформация, в которой фосфорильная группа ($\text{P}=\text{O}^2$) и связь $\text{C}^3\text{--H}^3$ *антиперипланарны* [усредненный торсионный угол ϕ $\text{O}^2\text{P}^2\text{C}^3\text{H}^3$ равен $178(2)^\circ$]. Фосфорильная группа расположена в псевдоэкваториальной позиции [*антиперипланарная* конформация атомов O^2 и C^7 вдоль связи $\text{P}^2\text{--O}^1$, торсионные углы равны $-164,3(2)^\circ$ (7с), $-170,3(6)^\circ$ (7е), $-162,7(2)^\circ$ (7f)]. Фторалкоксильные заместители расположены в псевдоаксиальной позиции. Таким образом, положение заместителей при атомах Р и C^3 обусловлено стерическими взаимодействиями, приводящими к тому, что стерически «загруженные» заместители располагаются в *транс*-ориентации относительно связи P--C^3 . Экзоциклическая связь P--O^3 удлиняется при этом до величины $1,634(6)\text{ \AA}$.

Промежуточный фосфепин (7k), который образуется в реакции имина (5g) с фосфитом (6d), очень легко гидролизуетс с отщеплением пентафторалкокси-заместителя и дает необычную цвиттер-ионную структуру (8k).



Соединения (**7i, j**), так же как и фосфепины (**8k**), оказались неустойчивыми к действию влаги и через промежуточные гидроксифосфепины (**8i, j**) легко давали димерные структуры (**9i, j**), которые содержат 4 хиральных центра и тем не менее образуются в виде одного диастереомера.



Молекулярная геометрия фосфепинов (**9i, j**) определена методом РСА. Пространственное строение сольвата молекулы соединения (**9i**) с бензолом показано на рис. 2. Относительная конфигурация хиральных центров – $S_P R_C S_P R_C$ ($R_P S_C R_P S_C$). Конформация гетероциклов молекулы фосфепина (**9i**) – искаженная ванна. Обе P(O)-группы занимают аксиальные положения, ангидридный фрагмент является экваториальным. Экваториальное положение последнего может быть объяснено существенным стерическим объемом гетероциклических фрагментов, которые выполняют роль экзоциклических заместителей при атомах Р. Объемные заместители при атомах Р и C^3 (гетероциклический и фенильный фрагменты) расположены

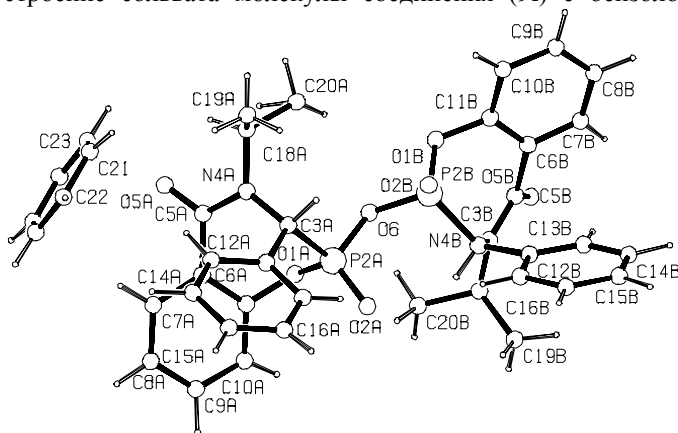


Рис. 2. Геометрия сольвата молекулы фосфепина (**9i**).

в *транс*-конфигурации [торсионный угол φ $O^6P^2C^3C^{12}$ $-151,2(2)^\circ$ и $-157,8(2)^\circ$]. Конформация вдоль связи P^2-C^3 близка к заслоненной [торсионный угол φ $-29,5(1)^\circ$ и $-31,9(1)^\circ$]. Атомы N имеют планарно-тригональную конфигурацию [сумма валентных углов равна $359,2(2)^\circ$ и $359,5(2)^\circ$], копланарную с CO-группами [торсионные углы $O=C^5-N-C^{18}$ $0,1(2)^\circ$ и $-1,2(3)^\circ$]. Следует отметить, что длина связи $P-O^6$ [1,612(1) и 1,601(1) Å] больше, чем усредненная величина связи P–O и величины циклических связей $P-O^1$ в молекуле фосфепина (**9i**) [1,580(1) Å], изученной в этой работе.

Фосфит (**6d**) взаимодействует с гидразоном (**10**) в течение 6-ти месяцев и образует лимонно-желтый кристаллический фосфепин (**7m**) (δ_r 22,3 м.д., CH_2Cl_2). В ИК-спектре этого соединения присутствует интенсивная полоса поглощения 1662 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям амидной CO-группы. Стереоселективность реакции составляет более 90%. Интересной особенностью образующегося фосфепина (**7f**) является гидролитическая неустойчивость. Он легко подвергается гидролизу во влажном ДМФА с образованием пирофосфоната (**9m**), который легко кристаллизуется даже из ДМФА. Это соединение получается в результате двух последовательных реакций через промежуточное возникновение гидроксифосфепина (**8m**). Пирофосфонат (**9m**) также способен медленно гидролизываться в водном ДМФА, давая в конечном итоге бесцветное стеклообразное соединение (**8m**).

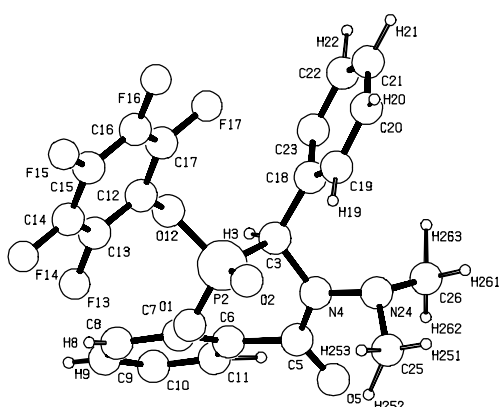
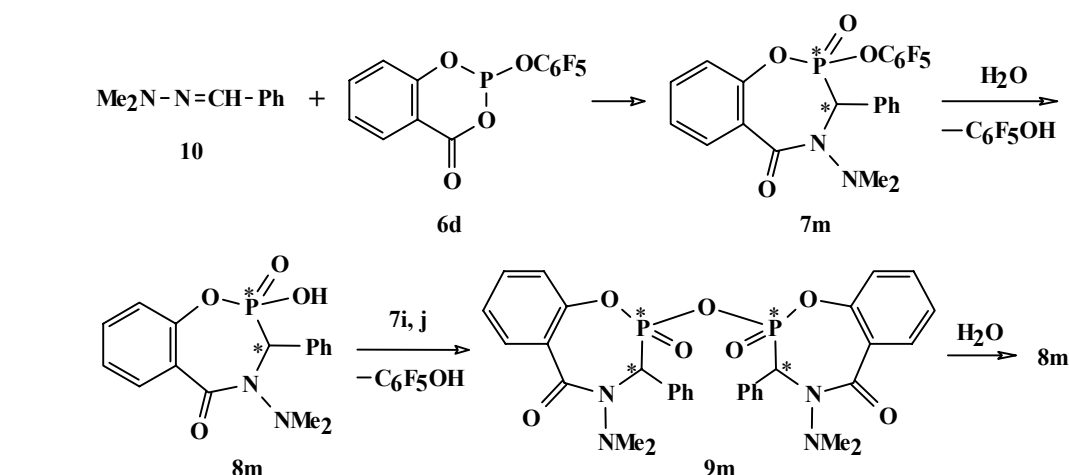
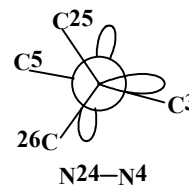


Рис. 3. Геометрия молекулы (**7m**).

Конфигурация выделенного основного изомера была установлена методом PCA (см. рис. 3). Группы C_6H_5 и C_6F_5O находятся в *транс*-положении относительно связи P–C [конфигурация $S_P S_C$ ($R_P R_C$)]. Конформация гетероцикла – несимметричная *ванна*. Заместители $P=O$ и C_6H_5 псевдоэкваториальны, C_6F_5O и протон при атоме C^3 псевдоаксиальны. Таким образом, объемные заместители при атомах P и C^3 находятся в *транс*-конформации. Фрагмент $O^5C^5N^4N^{24}$ практически плоский [торсионный угол φ равен $-9,1(5)^\circ$]. Атом O^5 расположен симметрично относительно группы $N^{24}(CH_3)_2$. Атом N^4 имеет плоско-тригональную координацию (сумма валентных углов равна 360 градусов), благоприятную для сопряжения между его неподеленной электронной парой и π -связью группы $C=O$. Связь N^4-C^5 [1,359(4) Å] короче, чем несопряженная связь $N-C(sp^2)$ (1,452 Å). Длина экзоциклической связи $P-O^{12}$ [1,618(2) Å] меньше, чем длина

аналогичной связи в молекуле соединения (**7f**), а циклическая связь P–O¹ [1,574(2) Å] в молекуле (**7m**) длиннее, чем аналогичная связь в молекуле (**7f**) [1,566(6) Å].



Работа выполнена при поддержке программ ведущих научных школ РФ (№ 00-15-97424), “Университеты России” (№ 015-05-01-17) и Российского фонда фундаментальных исследований (№ 98-03-32266).

1. R. Anschütz, *Justus Leibigs Ann. Chem.*, **228**, 308–321 (1885); R. Anschütz, W.O. Emery, *Justus Leibigs Ann. Chem.*, **239**, 301–348 (1887).
2. Л.В. Чвёрткина, П.С. Хохлов, В.Ф. Миронов, *Успехи хим.*, **61**, № 10, 1839–1863 (1992).
3. В.В. Зверев, О.Ю. Миронова, З.Г. Бажанова, В.Ф. Миронов, *ЖОХ*, **63**, № 11, 2573–2584 (1993).
4. I. Neda, T. Kaukorat, R. Schmutzler, U. Niemeyer, B. Kutscher, J. Pohl, J. Engel, *Phosphorus. Sulfur. Silicon and Rel. Elem.*, **162**, 81–218 (2000).
5. И.А. Литвинов, В.Ф. Миронов, А.Т. Губайдуллин, И.В. Коновалова, Л.М. Бурнаева, А.И. Коновалов, Г.А. Ивкова, М.А. Курыкин, *ЖОХ*, **69**, № 5, 776–798 (1999).

Направленный синтез и сердечно-сосудистая активность производных изохинолина и фенантридина

УЗ

Михайловский А.Г.¹, Сыропятов Б.Я.², Долженко А.В.², Шкляев В.С.¹

¹Институт технической химии УрО РАН

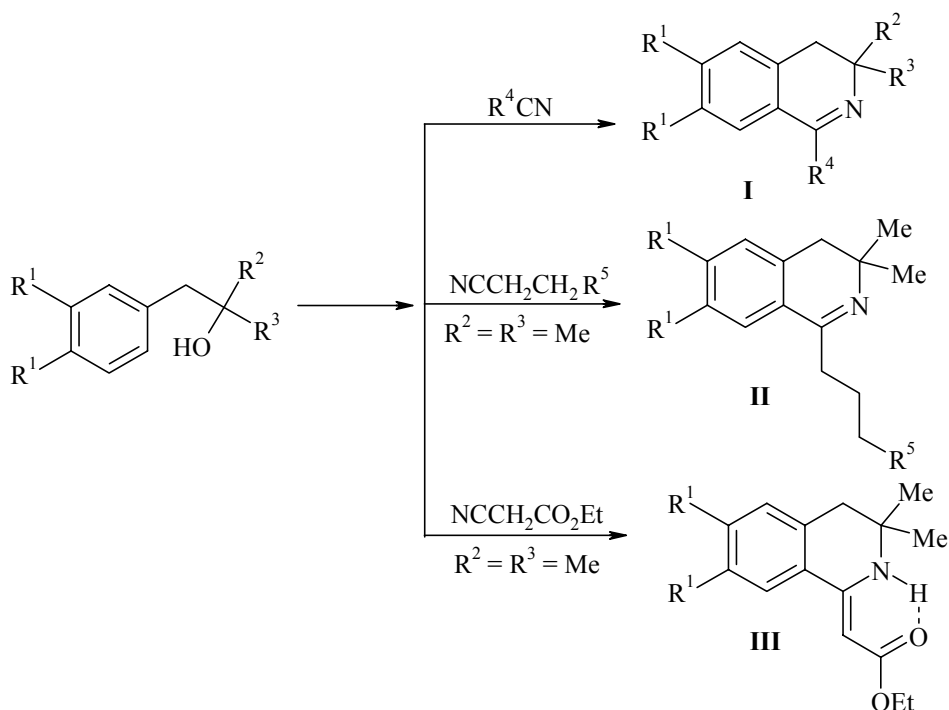
614000, Пермь, ул. Ленина, 13

²Пермская фармацевтическая академия

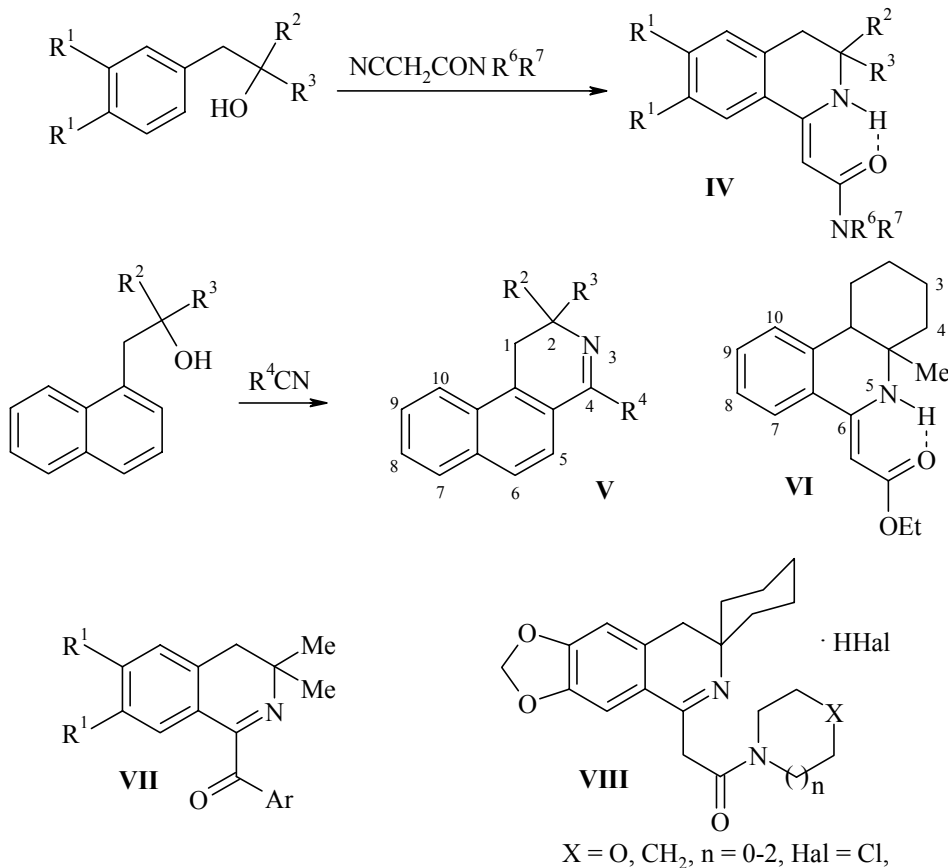
614600, Пермь, ул. Ленина, 48

Производные изохинолина и его ближайшего бензоаналога фенантридина представляют собой важную группу природных и биологически активных соединений. В настоящее время многие вопросы в данной области химии изучены достаточно широко. Следует, однако, сказать, что новых синтонов среди производных названных гетероциклов известно немного. Целью нашей работы является разработка новых методов синтеза биологически активных соединений с применением впервые полученных нами синтонов – азометинов и енаминов ряда 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина. На основе новых синтетических методов предполагался целенаправленный скрининг с целью выявления веществ, более эффективных по действию, чем известные лекарственные препараты.

Производные изохинолина получены по реакции циклизации соответствующих карбинолов с нитрилами (один из вариантов реакции Риттера). Применение как простых (HCN, MeCN, n (i)-PrCN, ClCH₂CN) [1–4], так и более сложных нитрилов (таких как незамещенный и замещенный цианистые бензилы [5–7], некоторые гетерилацетонитрилы) приводит к иминам общей формулы I (R⁴ – соответственно H, Me, Pr, CH₂Ar, CH₂Cl и т.д.). В исходных карбинолах в качестве заместителей R¹ могут быть H, MeO, а R²R³ – (Me)₂, MeEt, (Et)₂ или (CH₂)₄₋₅. В качестве нитрильной составляющей были также использованы продукты цианэтилирования аминов и спиртов, при этом получены азометины общей формулы II (R⁵ – остаток амина или OAlk) [6,8].



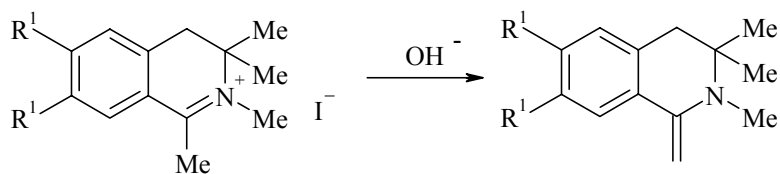
Циклизация протекает легко с образованием енаминоэфиров III [9] и енаминоамидов IV [10,11] ($\text{NR}^6\text{R}^7=\text{N}(\text{Alk})_2$, NHAlk , NHAr). Аналогично протекает циклизация тех же нитрилов с бензо-аннелированными карбинолами, при этом образуются производные бензо[f]-изохинолина [12,13]. Применение карбинола, имеющего в своей структуре соответствующий тетраметиленовый фрагмент, позволяет получить производные фенантридина, например, эфир VI [14,15]. Дальнейшие исследования позволили расширить круг используемых нитрилов. Так, применение ароилцианидов позволило получить кетоны общей формулы VII [16], а использование карбинола, содержащего метилendioкси-группу, привело к амидам типа VIII.



Первой группой исследованных нами синтонов были азометины изохинолинового ряда (I, $\text{R}^4=\text{H}$). Их простейшими реакциями являются йодметилирование и гидрирование с последующим ацилированием [17]. Изучены реакции этих азометинов с борорганическими реагентами [18].

В большей степени нами были изучены реакции енаминов - гидрированных производных изохинолина.

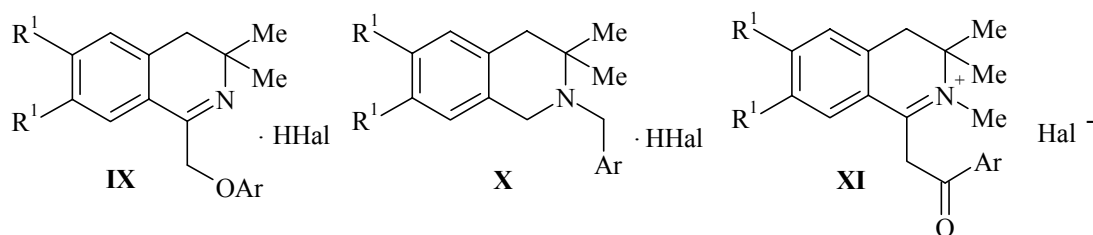
Здесь следует различить вторичные енамины (структуры типа I, где $\text{R}^4=\text{Alk}$, бензил, CH_2Cl и соединения типа III и IV, в которых структура енамина уже фиксирована) и третичные енамины (ангидрооснования), образующиеся в результате обработки щелочью йодметилатов 1-метил-изохинолина [19], например:



Необходимо отметить, что при солеобразовании енаминов имеет место протонирование по β -углеродному атому енаминной группы. При этом в ПМР-спектре исчезает синглет винильного протона в области около 5 м. д. и появляется синглет группы CH_2 (4,5 м. д.), соответствующий по химическому сдвигу и интегральной интенсивности β -протонированной структуре (форме имина). Именно в такой форме существуют соли, используемые для биологических испытаний.

Были изучены нуклеофильные свойства полученных енаминов I–VI в реакциях алкилирования, ацилирования, азосочетания, в реакции Михаэля, а также проведено гидрирование енаминов. По реакции вторичных енаминов с оксалилхлоридом синтезированы 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолины [20,21]. Показана необычная реакционная способность полученных дикарбонильных соединений: гидрирование с помощью боргидрида натрия [22], раскрытие цикла действием алкоголятов натрия [23] и гидразина [24], возможность образования спиросоединений или производных хиноксалина при реакции с о-фенилен-диамином [25].

Целенаправленно получены некоторые ряды соединений, например, IX, X, XI.



Целью этих исследований было выяснение связи фармакологического действия веществ с их строением.

В ходе исследования впервые синтезированы диалкилзамещенные аналоги алкалоидов кактусов и гидрастинина (незамещенные азометины), сальсолина (1-метилизохинолины), папаверина (1-бензил-изохинолины) и криптаустолина (индоло[2,1-а]изохинолины). Соединения, подобные по структуре полученным конденсированным диоксопирролинам, являются исходными реагентами для построения систем берберина, апорфина и эритринановых алкалоидов [20,21].

Наиболее важными в наших фармакологических исследованиях следует считать результаты скрининга сердечно-сосудистых средств, позволившего выявить ряд активных соединений, которые проявляют высокую антиаритмическую, фибринолитическую и гипотензивную активности, а также антиагрегантную активность в отношении тромбоцитов.

Антиаритмическое действие исследовано с применением в качестве скрининговой модели хлоридкальциевой аритмии у мышей. Для веществ, проявивших высокую антиаритмическую активность на скрининговой модели, были проведены дальнейшие исследования. Для выявления спектра активности и исследования механизмов действия этих веществ использовали различные модели аритмии: аконитиновую, адреналиновую и модель острой окклюзии коронарной артерии у крыс, а также аритмии, возникающей при электрическом раздражении миокарда.

Агрегационную активность исследовали фотометрическим методом Борна по отношению к тромбоцитам плазмы собак и оценивали в процентах снижения оптической плотности. Агрегацию тромбоцитов вызывали АДФ (0,05 мг/мл плазмы). На данный вид активности и на фибринолиз все соединения испытаны в концентрации 0,2 мг/мл плазмы. Исследовалась также антитромбиновая активность. Влияние веществ на систему фибринолиза изучено модифицированным методом Б.Я. Сыропятова. Гипотензивная активность изучена на кошках под гексеналовым наркозом (100 мг/кг); почти все вещества испытаны в дозе 5 мг/кг.

Данные изучения острой токсичности на мышах при в/в и пероральном путях введения показали, что в подавляющем большинстве соединения относятся к умеренно опасным, что делает поиски в их рядах перспективными.

Для лучшего понимания связи действия веществ с их строением результаты скрининга рассмотрены в соответствии с их химическими формулами на некоторых примерах [4,6,7,8,11,26].

Незамещенные, 1-метил, 1-аллил и 1-бензил-замещенные изохинолины (соединения типа I). Значительная величина антиагрегантного эффекта (около 70%) наблюдается лишь для 1-бензил производных, для остальных веществ она не превышает 16%. Выраженное антиаритмическое и

гипотензивное действие свойственно также 1-бензил производным. Так, антиаритмические индексы (АИ) некоторых из них составляют: (даны R^1 , $R^2R^3=2Me$, R^4 и $AI=L_{D50}/E_{D50}$): H , $PhCH_2$, 30/0,075=400 (ХГ); MeO , $PhCH_2$, 15/2,5=6,0 (ХГ); MeO , 2,4-диметокси-бензил, 20/2,5=8,0 (салицилат).

Продукты цианэтилирования (диамины) II имеют величину L_{D50} в пределах от 25,8 (ХГ, $R^1=H$, $R^5=морфолин$) до 75 (ХГ, $R^1=Me$, $R^5=пирролидин$). В данном случае фармакологическое действие оказывает молекула, несущая 2 положительных заряда, что и является, возможно, причиной высокой антиагрегантной активности, которая для 13 соединений из 17 испытанных составляет 60–94%. Наиболее высокий показатель АИ проявил дигидрохлорид, содержащий $R^1=MeO$, $R^5=морфолин$, $AI=70/3,5=20$.

Эфиры и амиды изохинолил-1-уксусной кислоты (III, IV). В отличие от малоактивного эфира, имеющего $R^1=H$, эфир с $R^1=MeO$ имеют показатель АИ, равный $150/30=5$ и тормозят агрегацию тромбоцитов на 74%. Большое разнообразие структур представляет собой ряд амидов IV. Из них на активность испытано 30 соединений; кроме того, изучено 5 соединений ряда амидов, алкилированных по α -углеродному атому ацетамидного фрагмента. Исследования показали, что амидам свойственна антиагрегантная активность. Примерно для половины из них процент торможения агрегации тромбоцитов (величина "Т") находится в пределах 40–90%. Анализ данных показывает, что антиаритмическая активность характерна для веществ, имеющих в положении 3 радикалы по объему большие, чем метильные (этил, спиро-циклопентил).

Бензо[[изохинолины (V) и гидрированные фенантридины (соединения типа VI) испытаны на антиагрегантное и гипотензивное действие. Первые из них показывают высокий уровень активности: 11 соединений из 16 имеют величину Т в пределах 50–98%, причем наиболее активны гидрохлориды, содержащие $R^2=R^4=Me$ ($L_{D50}=68$ мг/кг, $T=98\%$) и $R^2=Me$, $R^4=CH_2Cl$ ($L_{D50}=33,5$ мг/кг, $T=85\%$). Почти всем веществам ряда свойственна гипотензивная активность. Наиболее активно (но и токсично) соединение, имеющее $R^2=Me$, $R^4=PhCH_2$ ($L_{D50}=14,5$; 24 мм рт. ст./60 мин, доза 2 мг/кг). Гидройодиды ряда VI проявили слабую антиагрегантную активность.

Помимо названных видов действия, почти для всех веществ в опытах *in vitro* и *in vivo* показана высокая антиадгезивная активность. Установлено отсутствие тормозящего действия на простациклиновую активность сосудистой стенки. Обнаружены различные виды влияния на систему фибринолиза, включая снижение активности ингибиторного звена и повышение активности активаторного.

Для остальных представленных типов соединений исследования биологической активности в настоящее время еще не закончены.

Общие закономерности связи действия со строением. Данный анализ проведен для 170 соединений, являющихся представителями рассмотренных выше рядов. Анализ данных по острой токсичности показывает, что наиболее токсичными следует считать соли продуктов цианэтилирования (диаминов) и третичных енаминов, имеющих в своей структуре два основных атома азота. Примерно для 10 случаев можно говорить о снижении токсичности с увеличением химически нейтральной углеводородной части молекулы (ацетамиды и фенантридины).

Сопоставление антиагрегантного действия со структурой показывает, что сам по себе изохинолиновый цикл малоактивен. Активность повышается под влиянием таких заместителей, как 1-бензил, 1-(β -аминоэтил) и 6,7-диметокси-группы. Эффект усиливается бензо-f-аннелированием и в меньшей степени – наличием в структуре фрагмента фенантридина.

Антиаритмическая активность наиболее характерна для веществ, имеющих в своей структуре N-замещенный ацетамидный или бензильный фрагменты. Данному виду действия благоприятствует увеличение объема радикалов в положении 3 изохинолинового цикла и у α -атома ацетамидного фрагмента. Наличие 6,7-диметокси-групп данному виду активности не способствует.

Гипотензивная активность свойственна в первую очередь 1-бензил-замещенным структурам, подобным папаверину. Этот вид активности явно усиливается наличием 6,7-диметокси-групп и бензо-f-аннелированием. Вещества, являющиеся близкими аналогами по структуре к наиболее активному веществу, данного вида действия не проявляют.

Наиболее активные соединения. По результатам скрининга на антиаритмическую активность отобрано 3 соединения, проявивших высокую активность при значительной условной широте фармакологического действия. Сравнение данных антиаритмической активности названных

соединений с соответствующими показателями препаратов, применяемых в настоящее время в медицинской практике, показало, что все 3 вещества превосходят известные препараты по антиаритмическому индексу и в целом не уступают им по показателям острой токсичности.

Для 20 случаев установлено сочетание двух видов сердечно-сосудистой активности у одного и того же вещества, например, антиагрегационной и фибринолитической с антиаритмической и гипотензивной. Это является перспективным с клинической точки зрения, так как повышенная агрегантная активность тромбоцитов и депрессия фибринолиза часто являются причиной тромбоза сосудов, сопутствующих гипертонической и ишемической болезням и последующего развития различных осложнений, в том числе аритмий.

1. Михайловский А.Г., Александров Б.Б., Вахрин М.И., *ХГС*, № 8, 1144 (1992).
2. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Фешина Е.В., *ХГС*, № 2, 236 (1998).
3. Михайловский А.Г., *ХГС*, № 5, 579 (2000).
4. Михайловский А.Г., Бубнов Ю.Н., Сыропятов Б.Я., Долженко А.В., Тимофеева Ю.П., *Хим-фарм. журн.*, **33**, № 3, 15 (1999).
5. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И., *ХГС*, № 7, 963 (1987).
6. Дормидонтов М.Ю., Закс А.С., Бурди Н.З., Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Александров Б.Б., *Хим-фарм. журн.*, **23**, № 8, 929 (1989).
7. Михайловский А.Г., Сыропятов Б.Я., Шкляев В.С., Тимофеева Ю.П., Долженко А.В., *Хим-фарм. журн.*, **32**, № 8, 21 (1998).
8. Дормидонтов М.Ю., Сыропятов Б.Я., Даутова Р.З., Александров Б.Б., Шкляев В.С., Вахрин М.И., Михайловский А.Г., *Хим-фарм. журн.*, **24**, № 12, 22 (1990).
9. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Леготкина Г.И., Вахрин М.И., Гаврилов М.С., Михайловский А.Г., *ХГС*, № 11, 1560 (1983).
10. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И., *ХГС*, № 9, 1239 (1989).
11. Даутова Р.З., Шкляев В.С., Сыропятов Б.Я., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И., *Хим-фарм. журн.*, **23**, № 2, 172 (1989).
12. Александров Б.Б., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В., *ХГС*, № 3, 375 (1992).
13. Михайловский А.Г., Игнатенко А.В., Бубнов Ю.Н., *ХГС*, № 7, 908 (1998).
14. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Вейхман Г.А., Вахрин М.И., *ХГС*, № 10, 1374 (1993).
15. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., *ХГС*, № 5, 650 (1995).
16. Михайловский А.Г., *ХГС*, № 2, 264 (2000).
17. Михайловский А.Г., Александров Б.Б., Вахрин М.И., *ХГС*, № 6, 780 (1993).
18. Бубнов Ю.Н., Зыков А.Ю., Игнатенко А.В., Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В., *Изв. РАН, сер.хим.*, № 4, 935 (1996).
19. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И., *ХГС*, № 7, 939 (1988).
20. Sano T., Tsuda Y., *J. Synth. Org. Chem. Jap.*, **46**, № 1, 49 (1988).
21. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., *ХГС*, № 3, 291 (1997).
22. Михайловский А.Г., *ХГС*, № 5, 685 (1996).
23. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., *ХГС*, № 12, 1697 (1995).
24. Михайловский А.Г., Декаприлевич М.О., *ХГС*, № 8, 1111 (1998).
25. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Александров Б.Б., *ХГС*, № 6, 808 (1990).
26. Сыропятов Б.Я., Шкляев Ю.В., Бороненкова Е.С., Даутова Р.З., Александров Б.Б., Гаврилов М.С., Горбунов А.А., Михайловский А.Г., Шкляев В.С., *Вестник аритмологии*, **4**, 260 (1995).

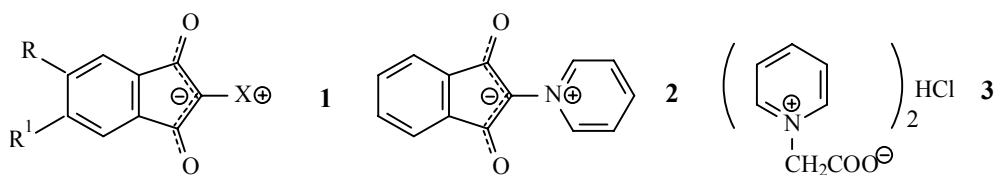
Использование солей N-карбоксиметилазиния и диазолия в синтезах 2-ониум производных индан-1,3-диона

Нейландс О.

Рижский технический университет, кафедра органической химии
ул. Азенес, 14/24, LV-1048, Рига, Латвия

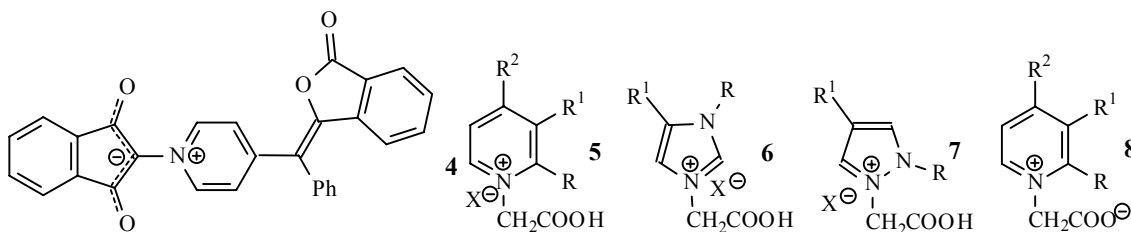
Введение

2-Ониум-(онио-)производные индан-1,3-диона представляют собой соединения, содержащие в молекуле одновременно анион индан-1,3-диона и ониевый катион (пиридиний, сульфоний или другой), которые непосредственно связаны сигма-связью. В общем виде соединения изображаются формулой **1**, где X может быть катион азиния, диазолия, сульфония, фосфония и др. Соединения называются индан-1,3-дион-2-ил-ониум(онио)бетаинами или 2-ониум(онио)индан-1,3-дионил-2-идами. Настоящий обзор посвящен производным пиридина, бензопиридинов, диазинов и имидазола, которые названы N-(индан-1,3-дион-2)азиний(имидазолий)бетаинами. Производное пиридина **2** впервые было получено в 1951 г. из 2,3-дихлорнафтохинона и Py реакцией сужения цикла [1]. Вскоре было показано, что это соединение получается из 2-бром- или 2,2-диброминдан-1,3-диона и Py [2, 3]. Нами было показано, что оно образуется расщеплением фенилиодониевого бетаина (**1**, X = PhI) в присутствии Py [4, 5]. Но упомянутые выше методы требуют в качестве исходного сам индан-1,3-дион, что весьма затрудняет их практическое использование.



ИПБ реакцией солей или бетаина N-карбоксиметилпиридиния с фталевым ангидридом

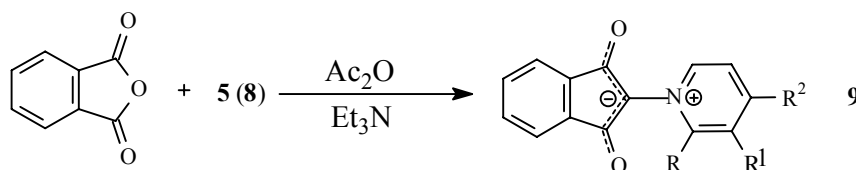
В 1967 г. нами впервые было показано, что **2** может быть получен из фталевого ангидрида [6, 7]. Оказалось, что при реакции фталевого ангидрида с двойной солью хлорида N-карбоксиметилпиридиния с бетаином **3** в присутствии уксусного ангидрида и триэтиламина получается искомое желтое соединение с выходом 60%. Реакция соли N-карбоксиметил-4-бензилпиридиния привела к продукту конденсации **4** [7].



ИПБ производные от солей N-карбоксиметилазиниев и N-карбоксиметилдиазолиев

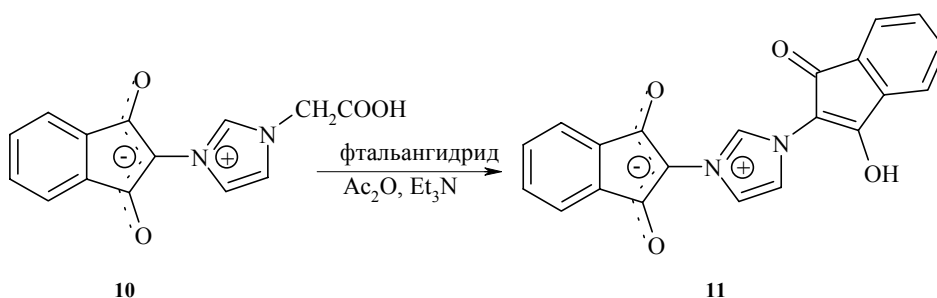
Соли N-карбоксиметилазиния (пиридиния, хинолиния, изохинолиния) **5** или N-карбоксиметилимидазолия **6** и N-карбоксиметилпиразолия **7** содержат активную метиленовую группу,

способную вступать в реакции конденсации с подходящими электрофильными компонентами в присутствии основания (триэтиламин или другие сильные органические основания). Вместо N-карбоксиметилазиниевых солей могут быть использованы бетаины (внутримолекулярные соли) **8**.



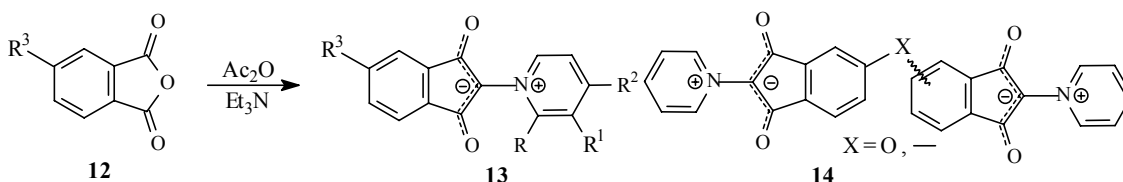
Известно, что фталевый ангидрид легко реагирует с арилукусными кислотами в присутствии уксусного и солями N-карбоксиметилпиридиния с образованием 2-ариндан-1,3-дионов. Упомянутая выше реакция расширяет область синтетических методов получения 2-замещенных индан-1,3-дионов. Реакция может быть также проведена между фталевым ангидридом и замещенными солями N-карбоксиметилпиридиния, например, 3- или 4-метил-, 3- или 4-карбоксо-, 4-циано- или 4-диметиламинозамещенными. Были получены соответствующие замещенные бетаины **9**. Для упомянутого синтеза могут быть использованы также соли N-карбоксиметилизохинолиния [6, 7].

Реакция N-карбоксиметилимидазолиевых **6** и N-карбоксиметилпиразолиевых **7** солей с фталевым ангидридом изучена до сих пор значительно меньше. Нами показан интересный пример такой реакции. При реакции N-(индан-1,3-дион-2-ил)имидазолимукусной кислоты **10** с фталевым ангидридом в присутствии уксусного ангидрида и триэтилмина был получен бетаин N,N'-(имидазолилиден)-дииндандиона **11** [8].

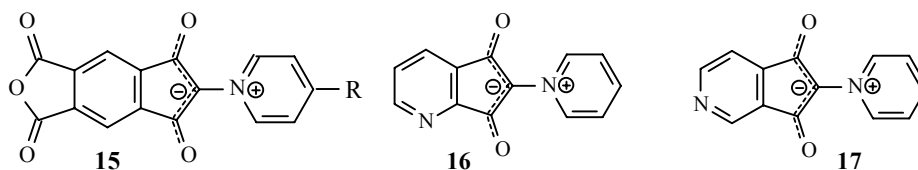


ИПБ от замещенных фталевых ангидридов и диангидридов ариентетракарбоновых кислот

Замещенные фталевые ангидриды **12** ($R^3 = C_nH_{2n-1}$, где $n = 12, 17$; PhO, Cl, Br, Me_4N^+ , NO_2) способны вступать в реакцию с N-карбоксиметилазиниевыми солями **3**, **5** или бетаинами **8** с образованием соответствующих замещенных **13** [9, 10, 11]. Необычно легко реагируют 4-нитрофталевый ангидрид или 4-нитрофталевая кислота [9] даже в CH_3COOH или CH_3CN с образованием 5-нитроиндандионилпиридиниобетаинов **13** ($R^3 = NO_2$) с высоким выходом.



В случае применения диангидридов дифенилоксид- или бифенилтетракарбоновых кислот были получены изомерные бис-производные **14** [12]. Особенно привлекательна эта реакция в случае применения диангидрида пиромеллитовой кислоты. Реакция протекает неожиданно легко в CH_3COOH или ДМФА, и выход малорастворимых бетаинангидридов **15** является высоким [13].

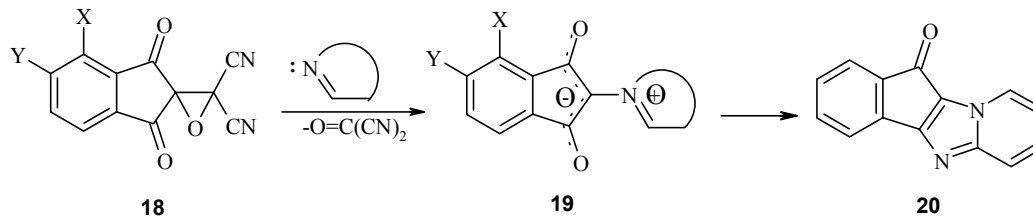


Аза-ИПБ от азафталевых кислот и ангидридов

Ангидриды хинолиновой и цинхомероновой кислот являются исходными для синтеза N-(азаиндан-1,3-дион-2-ил)пиридиниобетайнов **16** и **17** [14]. Кстати, этот метод является единственным для получения аза-производных, так как соответствующие азаиндан-1,3-дионы неизвестны. По нашему мнению, в рассматриваемые выше реакции конденсации может вступать любая ароматическая или гетероароматическая о-дикарбоновая кислота в форме ангидрида или кислоты и соль незамещенного или замещенного N-карбоксиметилпиридиния (хинолиния).

Синтез ИПБ и его аналогов с использованием оксида 2-дицианометилениндан-1,3-диона

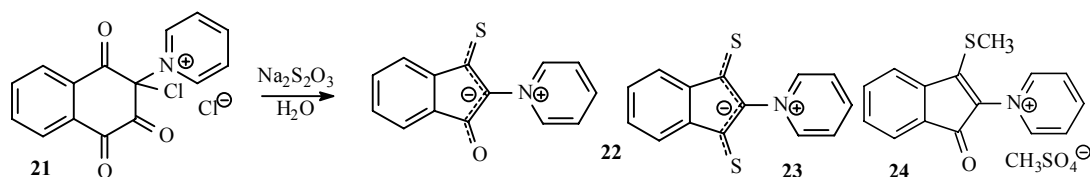
2-Дицианометилениндан-1,3-дионы, легко получаемые конденсацией индан-1,2,3-трионов (в виде их гидратов, нингидринов) с малонитрилом, при окислении H_2O_2 дают оксиды **18**. Эти соединения активно реагируют с Py с образованием соответствующих производных [15]. Нами было показано, что оксиды **18** применимы для получения целого ряда бетайнов **19** [16, 17]. Реакции осуществлены с пиридинами ($\text{X} = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}; \text{Y} = \text{H}, \text{Cl}$), 3- и 4-пиколинами, 4-циано-пиридином, 2-, 3-, 4-аминопиридинами¹⁸, 4-диметиламино-пиридином, 3- и 4-пиридинкарбоновыми кислотами [18], 4-хлорпиридином, 4-триметилсилилокси-пиридином [12], хинолином, изохинолином, циннолином, пиразином, 4,4'-дипиридилем, тиазолом, имидазолом и пиразолом [17, 19]. Интересно отметить, что в реакции с 2-аминопиридином получается продукт циклизации **20**.

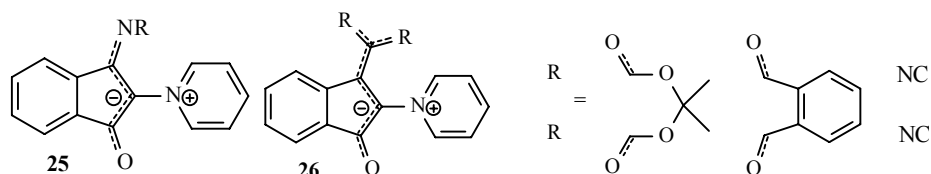


Данная реакция имеет весьма широкий спектр применения, но все-таки она лимитируется малой доступностью исходных индан-1,2,3-трионов из-за сложности их синтеза. Исключение составляет незамещенное соединение - нингидрин. Большинство из названных выше бетайнов могут быть синтезированы конденсацией фталевого ангидрида или его хлор- и бром-производных с солями N-карбоксиметилгетероциклов.

Тио- и дитио-ИПБ и их превращения

М.М. Шемякиным с сотрудниками в 1951 г. [1] было показано, что пиридиниевое производное тетралинитриона **21** при взаимодействии с тиосульфатом образует красное вещество, которому было приписано строение, соответствующее соединению **22**.

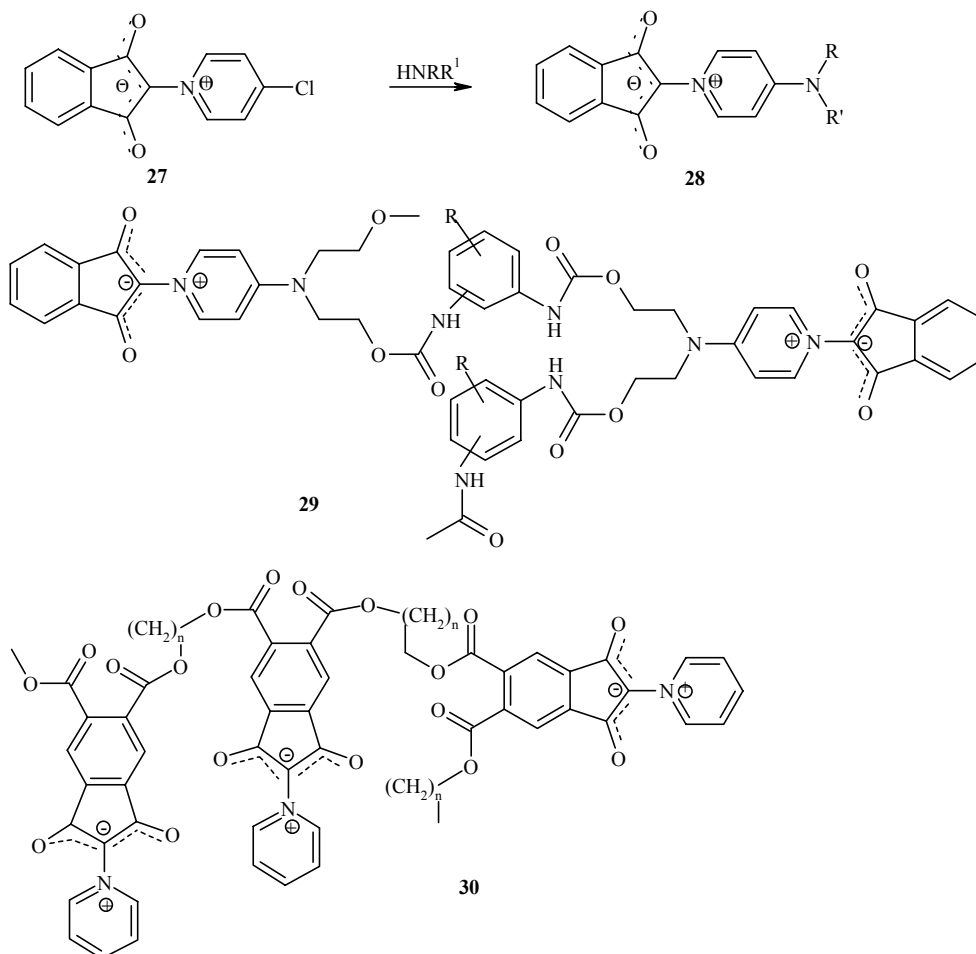




Нами было показано [20], что тиобетайн наряду с малоустойчивым синим дитиобетайном **23** образуется при взаимодействии с P_2S_{10} в Ру. Тиобетайн легко алкилируется с образованием метилсульфата N-(3-метилтиоинден-1-он-2-ил)пиридиния **24**, который является прекрасным электрофильным реагентом. При взаимодействии с аммиаком или первичными аминами были получены необычные бетайны **25** - производные 3-амино-инден-1-она. Реакция с некоторыми β -дикарбонильными соединениями и малонитрилом привела к бетайнам **26** - производным продуктов конденсации индан-1,3-диона.

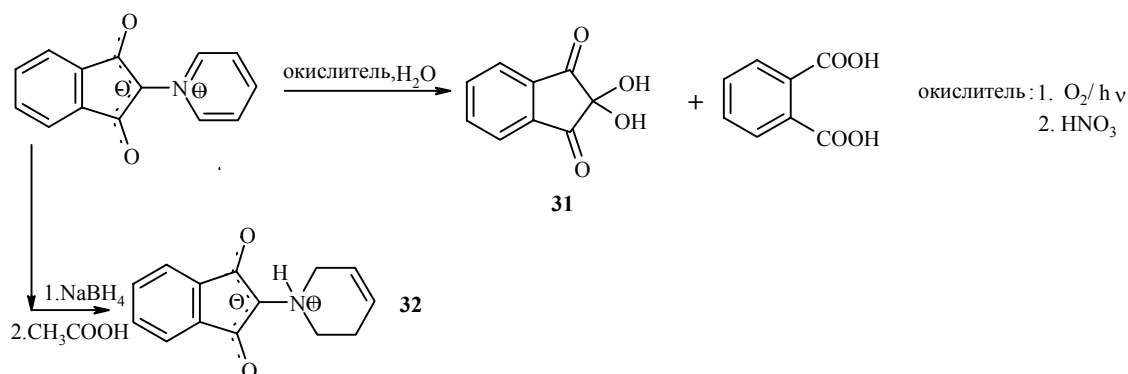
Превращения производных ИПБ путем изменения функций

Нитропроизводные **13** ($R^3 = NO_2$) легко восстанавливаются до соответствующих аминов, которые, в свою очередь, могут быть метилированы до диметиламинопроизводных [10]. Хлор-производное **27** легко вступает в реакции замещения с нуклеофильными реагентами. Так, при реакции с аминокислотами получают продукты замещения **28** ($R = H$, $R^1 = CHR^2COOH$) [12], а с диэтанол-амином - бетайн **28** ($R = R^1 = HOCH_2CH_2$) [21]. Упомянутое диэтаноламинопроизводное является прекрасным мономером и при реакции с фенилендиизоцианатами образует полиуретаны **29** [21]. Бетайнанигидрид **15** легко реагирует с первичными аминами и превращается в бетайнимиды, а с гликолями способен давать полиэфиры **30** [22].



Химические превращения ИПБ, разрушающие пиридиныйбетаиновую структуру

Для соединений с пиридинийбетаиновой структурой характерна нестабильность в растворах на свету. Желтый цвет растворов при хранении на свету постепенно исчезает. Быстро этот процесс происходит в неводных малополярных растворителях, но в спиртах идет медленнее. В водных растворах вышеупомянутые соединения, по-видимому, наиболее стабильны. Первое наблюдение их фотопревращений в растворе бензола в присутствии малых количеств воды было описано в 1975 г. [23]. Одним из продуктов фотореакции оказался нингидрин **31**, выход которого не указан. Это означало, что на свету произошло фотоокисление. Нами было предпринято изучение процесса фотоокисления с целью разработки препаративного метода получения нингидрина [24]. Образование нингидрина было доказано цветной реакцией и продуктом конденсации с о-фениленди- амином. Чистого нингидрина выделить не удалось. Вторым продуктом реакции является фталевая кислота. Более успешной оказалась реакция химического окисления азотной кислотой в растворе уксусной кислоты. Выход чистого нингидрина **31** достигает 35%.



Восстановление упомянутых выше соединений происходит трудно, воздействие NaBH_4 привело к бетаину N-индандионилтетрагидропиридина **32** [12]. Полярографические исследования показали, что 1-й стадией электровосстановления является образование анион-радикала, а потом следует разрыв связи C-N [25].

Образование комплексов с переносом заряда (КПЗ)

Все рассмотренные соединения являются электронодонорными, их энергии ионизации в зависимости от заместителей меняются в интервале от 7,95 до 6,70 эВ [10, 18], а с электроноакцепторными соединениями они образуют глубокоокрашенные комплексы с переносом заряда [26].

Кристаллическое и π -электронное строение ИПБ

Рентгеноструктурный анализ моноклинной модификации данных соединений показал наличие бесконечных стопок из плоских молекул, причем наблюдается способ упаковки, когда донорная часть одной молекулы находится над акцепторной частью другой. Наблюдаются внутримолекулярные водородные связи C-H...O [27]. Существование таких связей обнаружено также в растворах методом ПМР [28].

Своеобразные особенности имеет π -электронное строение рассматриваемых соединений. Квантово-химические расчеты [29-32] показали, что ВЗМО строго локализована на индандионной части, а НВМО - на пиридиниевой части. Это определяет огромное изменение дипольного момента при возбуждении светом, что, в свою очередь, позволяет предвидеть нелинейные оптические свойства. Интенсивное поглощение в области 350-450 нм связано с внутримолекулярным переносом электрона [30, 33] (дипольный момент в основном состоянии равен 4,5 D [34]).

Кристаллическое состояние рассматриваемых соединений характеризуется необычно высокой фотопроводимостью [35, 36] и фоторефракцией [37]; они способны показывать нелинейные оптические свойства, что проявляется в генерации вторичной гармоники. Нелинейные оптические свойства были обнаружены в случае тонко-пленочных систем 5-гептадецил-2 [11] и в пленках на основе полимера 29 [21, 38].

1. Д.П. Витковский, М.М. Шемякин, *ЖОХ*, **21**, 547 (1951).
2. W.H. Stafford, *J. Chem. Soc.*, 580 (1952).
3. G. Frangatos, A. Taurins, *Canadian J. Chem.*, **37**, 835 (1959).
4. О.Я. Нейланд, М.А. Силе, Б.Я. Кареле, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 217 (1965).
5. Б.Я. Кареле, О.Я. Нейланд, *ЖОрХ*, **2**, 1680 (1966).
6. О.Я. Нейланд, А.П. Паварс, Авт. свид. СССР 228669; *Бюлл. изобр.* (32) (1968).
7. О.Я. Нейланд, А.П. Паварс, *ЖОрХ*, **6**, 634 (1970).
8. И.К. Райсума, О.Я. Нейланд, Р.Б. Кампаре, *ХТС*, 771 (1991).
9. Г.Г. Пукитис, О.Я. Нейланд, Авт. свид. СССР 1023763.
10. Л.Л. Паулиньш, Г.Г. Пукитис, О.Я. Нейланд, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 612 (1985).
11. M.A. Rutkis, L.E. Gerca, E.A. Silinsh, O.Ya. Neilands, M.P. Roze, E.L. Berzinsh, A.B. Klimkans, S. Larssons, *Advanced Materials for Optics and Electronics*, **2**, 319 (1993).
12. О.Я. Нейланд, *неопубликованные данные*.
13. О.Я. Нейландс, Е.Б. Шебенина, Г.Г. Пукитис, *ХТС*, 1647 (1999).
14. О.Я. Нейланд, А.А. Краузе, *ХТС*, 1637 (1980).
15. H. Junek, D. Hermetter, H. Fischer-Colbrie, *Angew. Chemie*, **86**, 380 (1974).
16. О.Я. Нейланд, И.К. Райсума, Авт.свид. СССР 537067, *Бюлл. Изобр.* (44) (1976).
17. И.К. Райсума, Г.Г. Пукитис, О.Я. Нейланд, *ХТС*, 889 (1978).
18. О.Я. Нейланд, Д.Э. Прикуле, Б.Я. Адамсоне, В.Э. Кампар, Г.Г. Пукитис, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 663 (1980).
19. О.Я. Нейланд, И.К. Райсума, Р.Б. Кампаре, В.Э. Кампар, *ХТС*, 1082 (1982).
20. О.Я. Нейланд, Я.Я. Кацен, И.Э. Кампар, *Латв. химический журнал*, 156 (1991).
21. O. Dubrovich, M. Utinans, V. Zauls, O. Neilands, *Materials Science and Engineering C* **8/9**, 391 (1999).
22. О.Я. Нейланд, Е.Б. Шебенина-Янчишина, *неопубликованные данные*.
23. Th. Karpe, R. Khorkid-Zadeh, R. Steininger, *Zeitschr. Naturforsch.*, **30B**, 773 (1975).
24. О.Я. Нейланд, Г.Г. Пукитис, *неопубликованные данные*.
25. В.П. Кадыш, Я.П. Страдынь, Ю.А. Бендерс, О.Я. Нейланд, *ХТС*, 369 (1980).
26. В.Э. Кампар, И.Л. Лиена, Г.Г. Пукитис, О.Я. Нейланд, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 357 (1978).
27. В.Ф. Каминский, Р.П. Шибеева, О.Я. Нейланд, *Журн. структурной химии*, **17**, 898 (1976).
28. О.Я. Нейланд, Р.Б. Кампаре, Д.Э. Прикуле, Э.Э. Лиепиньш, *ХТС*, 379 (1979).
29. О.Я. Нейланд, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 85 (1971).
30. В.Э. Кампар, З.П. Бруверс, О. Я. Нейланд, *ХТС*, 658 (1981).
31. O. Neilands, M. Utinans, *SPIE Proceedings*, **2968**, 698 (1997).
32. M. Utinans, O. Neilands, *Advanced Materials for Optics and Electronics*, **9**, 19 (1999).
33. В.Р. Кокарс, В. Э. Кампар, О.Я. Нейланд, *Изв АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 742 (1978).
34. В.Э. Кампар, Я.Я. Кацен, И.Б. Мажейка, О.Я. Нейланд, *Изв. АН Латв. ССР, Сер. хим.*, 541 (1979).
35. I. Muzikante, E.I. Silinsh, L. Taure, O. Neilands, *Latvian Journ. Phys. Techn. Sciences*, 3 (1998).
36. O. Neilands, *Latvian Journ. Phys. Techn. Sciences*, 28 (1998).
37. С.П. Залетаев, Л.Ф. Тауре, *Изв. АН Латв. ССР, Сер. физ. техн.*, 15 (1977).
38. O. Dubrovich, M. Utinans, O. Neilands, V. Zauls, I. Muzikante, in *Multiphoton and Light Driven Multielectron Processes in Organics: New Phenomena, Materials and Applications*. Eds. F. Kajzar and M. V. Agranovich. *Kluwer Acad. Publ.* 475 (2000).

Синтез и антимикробная активность пирролидилсодержащих тиопиранов и тиапирилиевых солей

Норицина М.В.¹, Клочкова И.Н.², Семенова Н.Н.²

¹*Саратовский государственный аграрный университет
им. Н.И. Вавилова*

410600, Саратов, ул. Театральная пл., 1

²*Саратовский государственный университет
им. Н.Г. Чернышевского*

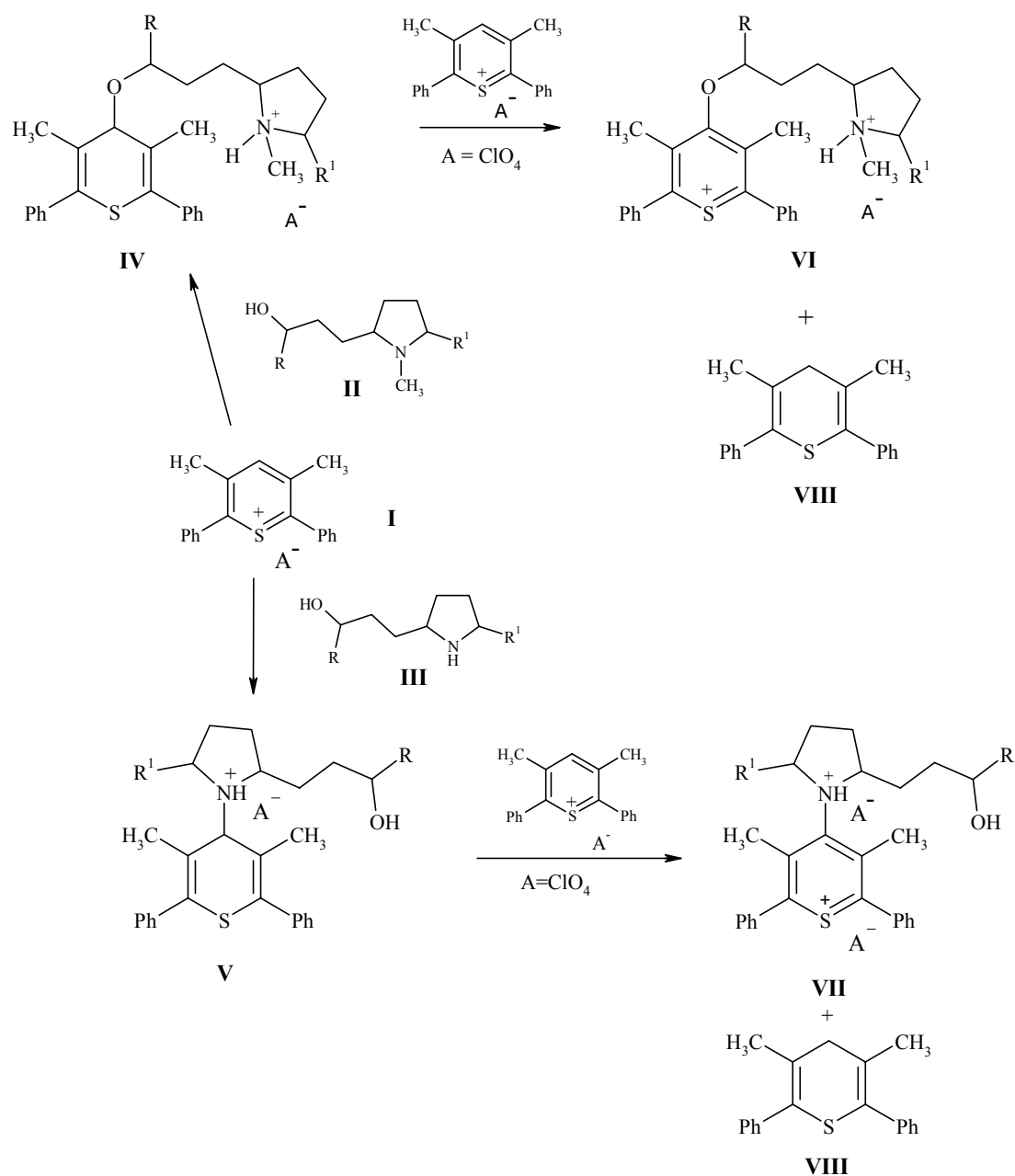
410600, Саратов, ул. Астраханская, 83

Ранее нами сообщалось о синтезе биологически активных производных оксиалкилпирролидинов [1,2] и солей тиапирилия [3]. Последние характеризуются высокой реакционной способностью в нуклеофильных реакциях. Поскольку оксиалкилпирролидины являются бинуклеофилами, нам представлялось перспективным осуществить их взаимодействие с тиапирилиевыми солями по спиртовой и аминной функциям с целью получения новых классов органических соединений, обладающих высокой антимикробной активностью.

В качестве субстратов I были выбраны соли 3,5-диметил-2,6-дифенилтиапирилия, в которых место преимущественной нуклеофильной атаки определяется свободным от заместителя положением тиапирилиевого цикла. Характер аниона выбирался в зависимости от способности соответствующих солей выделяться из реакционных смесей в виде устойчивых негигроскопичных кристаллов. Гетероциклические реагенты II и III отличались типом заместителей в пирролидиновом цикле и пространственными характеристиками.

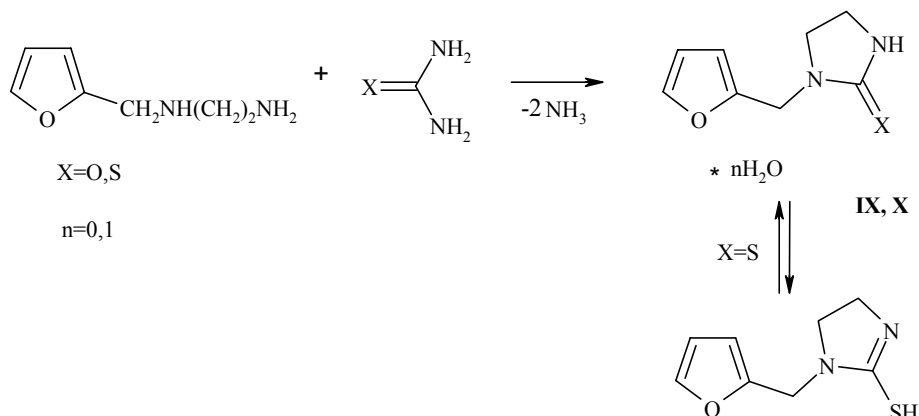
Реакции пирролидилалканолов с тиапирилиевыми солями проводили в среде абсолютного диоксана при температуре от 10 до 60°C (схема 1). Реакции сопровождаются сохранением S-содержащего гетероцикла и приводят к образованию пирролидилзамещенных 4Н-тиопиранов IV, V и солей тиапирилия VI, VII.

Установлено, что характер нуклеофильной атаки и тип реакции определяются как строением реагента, так и природой противоиона субстрата. В случае аминоспиртов с «третичной» аминогруппой (тип II) нуклеофильная атака осуществляется пространственно открытым атомом кислорода, а экранированный алкильными группами третичный атом азота выполняет роль органического основания. Незамещенные по атому азота NH- реагенты (тип III) взаимодействуют за счет наиболее сильного нуклеофильного центра. При этом гексахлорстаннаты тиапирилия независимо от характера нуклеофила вступают в реакцию нуклеофильного присоединения аминоспирта, что, вероятно, связано с плохой растворимостью γ-тиопиранов IV, V в условиях эксперимента. В результате последние выделяются из реакционной смеси с выходами до 90%. Продукты нуклеофильного присоединения, стабилизированные анионом ClO₄⁻, растворимы и в результате межмолекулярного гидридного переноса под действием исходного перхлората превращаются в замещенные соли тиапирилия VI, VII с выходами 35-65%. Функция исходного перхлората тиапирилия как акцептора гидрид-иона подтверждается образованием побочного продукта - 3,5-диметил-2,6-дифенил-4Н-тиопирана VIII, выделенного в количествах, соответствующих уравнениям реакций.



$A = ClO_4$, $1/2 SnCl_6^{2-}$; $R = H, CH_3$, $R^1 = H, CH_3$ - cis, CH_3 - trans, CH_3 - cis (+)2S,5R, CH_3 - cis (-)2S,5R, $i-C_4H_9$ -cis, $i-C_4H_9$ -trans, C_6H_5 -cis.

С целью расширения области применения реакций тиapiридиевых солей с нуклеофилами и поиска новых перспективных реагентов этого взаимодействия нами получены функционально замещенные имидазолидины IX, X. Поскольку фурфуриламиды проявляют антимикробную активность [2], мы осуществили синтез гетероциклических карбамидных производных N-фурфурилэтилендиамина взаимодействием последнего с мочевиной и тиомочевиной в растворителе при температуре 80-100°C (схема 2):



Индивидуальность и строение неизвестных ранее классов гетероциклических соединений, содержащих азот, кислород и серу: оксиалкиламмоний- (IV, VI) и аммонийалкил-гидрокси-замещенных (V, VII) тиопиранов и солей тиапирилия, а также N-фурфурил-имидазолидин-2-она(тиона) IX, X доказаны данными ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии, рентгенофазового, термографического и элементного анализов.

Согласно спектральным данным кристаллический N-фурфурилимидазолидин-2-он существует в карбамидной форме, в то время как его жидкий изоэлектронный аналог является смесью таутомерных форм.

Изучение антимикробной активности продуктов нуклеофильных реакций солей тиапирилия с оксиалкилпирролидинами показало высокую избирательную активность оксиалкиламмоний замещенных тиопиранов IV и солей тиапирилия VI в отношении *Staphylococcus aureus*. Минимальные бактериостатические концентрации (МБсК) составляли в основном 6 - 1.56 мкг/мл. Антимикробное действие усиливалось при переходе от замещенных тиопиранов к тиапирилиевым солям. Гидроксилсодержащие тиопираны V и соли тиапирилия VII помимо бактериальной активности проявили высокий фунгистатический эффект (МБсК для грибов *Candida albicans* составляли 12 - 3 мкг/мл).

При сравнении активности соединений, полученных на основе геометрических и оптических изомеров, установлено, что транс-изомеры значительно менее активны, чем соответствующие цис-соединения. Тиопираны и соли тиапирилия, полученные на основе оптических антиподов, обладают одинаково высоким ингибирующим действием в отношении *Staphylococcus aureus*, превосходящим более чем в 2 раза активность соединений на основе рацемата. При этом тиопираны и соли тиапирилия, содержащие (-)-цис[5S, 2R-1,5-диметил-2-(1-окси-3-пропил)] пирролидин, оказались значительно менее токсичными, чем соответствующие производные на основе правовращающего энантиомера или рацемата.

Имидазолидины IX, X проявили умеренную антимикробную активность в отношении ряда патогенов, что свидетельствует о перспективности их использования в качестве реагентов синтеза высокоактивных антимикробных препаратов на основе солей тиапирилия.

1. И.Н. Клочкова, Н.Н. Семенова, А.А. Сафонова, М.В. Норицина. *Хим.-фарм. журн.*, **33**, № 12, 12-14 (1999).
2. И.Н. Клочкова, Л.К. Куликова, М.К. Крашенинникова, М.В. Норицина. *Хим.-фарм. журн.*, **17**, № 8, 931-934 (1983).
3. В.Г. Харченко, М.В. Норицина, С.Н. Чалая, Л.К. Куликова. *Хим.-фарм. журн.*, **10**, № 1, С. 80-83 (1976).

Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация производных эфедриновых алкалоидов

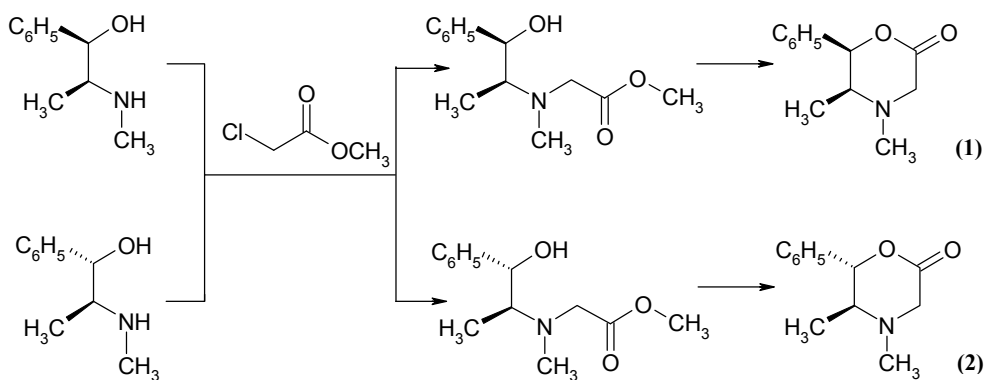
Нуркенов О.А., Газалиев А.М.,
Букеева А.Б., Аубакирова А.Ж.,
Байкенова Г.Г., Турдыбеков К.М.,
Касенов Р.З., Тургунова А.

*Институт органического синтеза и углейхимии
Министерства образования и науки Республики Казахстан
470061, Караганда, ул. 40 лет Казахстана, 1*

Эфедриновые алкалоиды, молекулы которых имеют 2 реакционных центра (амино- и гидрокси-группы) с давних времен привлекают внимание специалистов в области органической химии. Это обусловлено широкими синтетическими возможностями эфедриновых алкалоидов [1,2]. Кроме того, изучение конформационных состояний сходных классов соединений позволяет выяснить зависимость биологической активности от структуры стереоизомеров. В этом контексте значительный интерес представляют исследования, связанные с синтезом и изучением свойств гетероциклических соединений на основе эфедриновых алкалоидов.

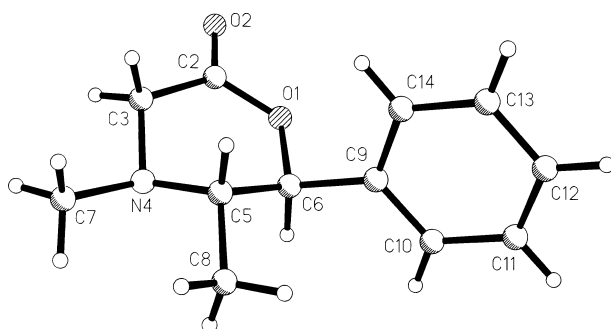
Известно, что лактоны обладают широким спектром биологической активности и являются синтоном в синтезе различных азотистых соединений [3]. В связи с этим нами осуществлен синтез морфолонов на основе алкалоида l-эфедрина и d-псевдоэфедрина. Ранее [4] морфолон (1) был получен алкилированием эфедрина N,N-диметилхлорацетамидом в присутствии Na_2CO_3 и NaI. Реакция с псевдоэфедринном в аналогичных условиях приводит к образованию только аминоконида.

Взаимодействием вышеуказанных алкалоидов с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в жестких условиях нами синтезированы (5S,6R)- и (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолоны (1,2), образующиеся в результате внутримолекулярной гетероциклизации промежуточного аминоконидов с отщеплением метанола.



Следует отметить, что в ПМР-спектре соединения (1) сигнал протонов $\text{NCH}_2\text{C(O)}$ -фрагмента регистрируются в виде синглета с химическим сдвигом 3,06 м.д., а в морфолоне (2) эти протоны регистрируются в виде двух дублетов (σ_{Ha} 2,72 и σ_{Hb} 3,37 м.д.) с константой спин-спинового взаимодействия 14,2 Гц.

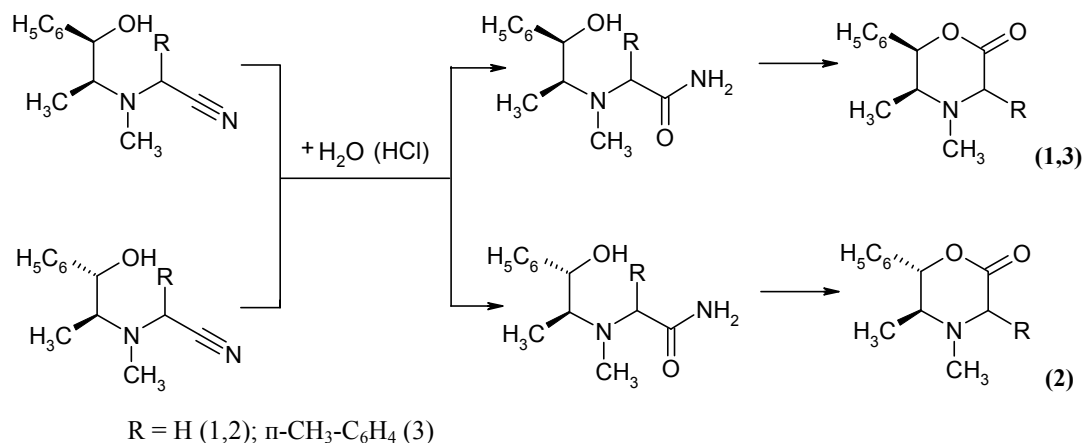
С целью установления пространственного строения был проведен рентгеноструктурный анализ кристаллического морфолона (2). Строение молекулы представлено на рисунке.



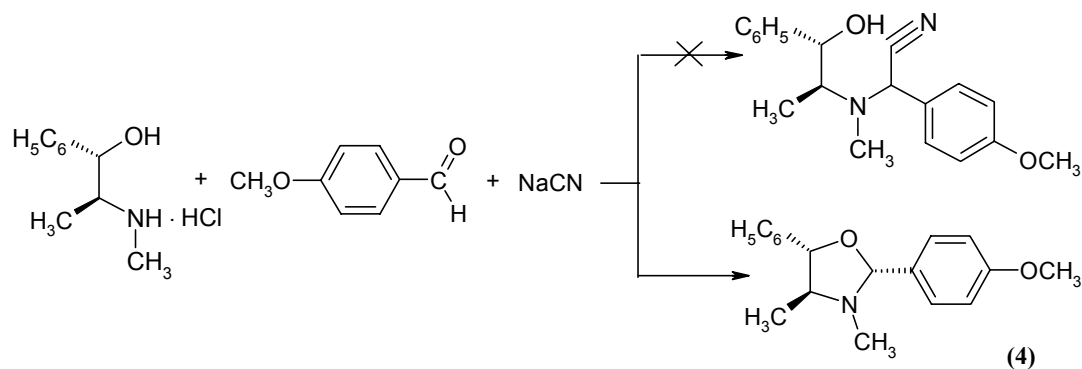
Длины связей и валентные углы в молекуле (2) близки к обычным [5]. Морфолиновый цикл в молекуле (2) принимает конформацию значительно искаженной 4-софы ($\Delta C_s^4 = 20,7^\circ$) с отклонением в сторону 5-софы ($\Delta C_s^5 = 27,1^\circ$) с выходом атомов N4 и C5 на $0,67\text{\AA}$ (с точностью до $+0,083\text{\AA}$) и $0,65\text{\AA}$ (с точностью до $0,1001\text{\AA}$) в разные стороны из средней плоскости остальных атомов цикла.

Общий вид молекулы морфолона (2).

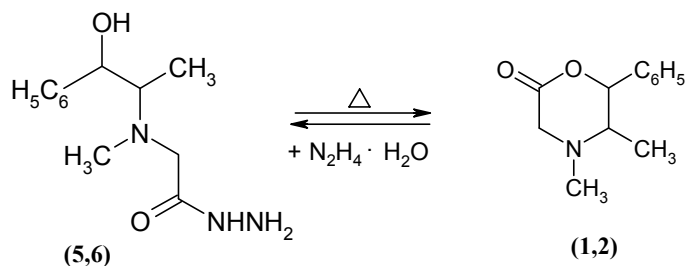
Морфолоны (1-3) были получены кислотным гидролизом α -аминонитрилов на основе l-эфедрина и d-псевдоэфедрина. Так, в присутствии эквимольного количества аминонитрила и концентрированной HCl конечным продуктом гидролиза является не ожидаемый α -аминоамид, а гетероциклическое соединение - морфолон-2. Такое необычное течение реакции связано, по-видимому, с внутримолекулярной нуклеофильной атакой гидроксила по карбонильному атому энергетически менее стабильного, промежуточно образующегося α -аминоамида.



Попытка синтеза морфолона-2 кислотным гидролизом аминонитрила на основе алкалоида d-псевдоэфедрина и p-метоксibenзальдегида в присутствии NaCN привела к получению не ожидаемого аминонитрила, а к гетероциклическому соединению - 1,3-оксазолидину (4). Установлено, что в процессе синтеза, по-видимому, гидрохлорид d-псевдоэфедрина в присутствии NaCN переходит в основание, которое быстро конденсируется с альдегидом с образованием 1,3-оксазолидина (4).

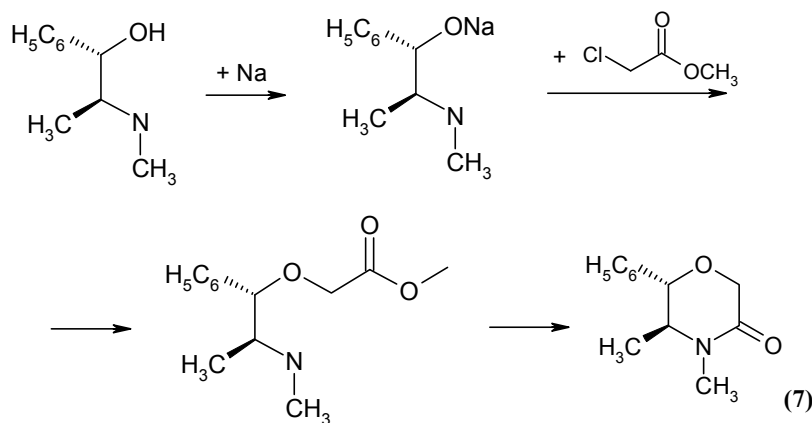


Морфолоны-2 (1,2) образуются также и при вакуумной перегонке гидразидов N-l-эфедринил- и N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты (5,6) с сохранением пространственной конфигурации исходных алкалоидов.



При действии небольшого избытка гидразин-гидрата на спиртовой раствор морфолона-2 цикл легко разрушается, образуя с хорошим выходом соответствующие гидразиды (5,6).

В продолжение исследований по синтезу аналогичных соединений нами проведены О-алкилирование натриевого производного алкалоида d-псевдоэфедрина метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в толуоле. Установлено, что при длительном нагревании процесс протекает через стадию образования промежуточного оксиэфира, который в результате внутримолекулярной гетероциклизации образует морфолон-3 (7). Выделить промежуточный оксиэфир нам не удалось.



В спектре ПМР морфолона-3 (I) сигналы метиленовых протонов $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ -фрагмента неэквивалентны и проявляются в виде двух дублетов (δ_{Ha} 4,06 и δ_{Hb} 4,44 м.д.) с константой спин-спинового взаимодействия 15,6 Гц. В его ИК-спектре присутствует полоса поглощения в области 1680 см^{-1} , характерная для амидной группы.

Изучена фитогормональная активность (5S,6R)- и (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолонов (1,2). Установлено, что эти соединения резко отличаются по своему действию на растяжение отрезков колеоптилей. По результатам трех биотестов морфолон (2) на основе d-псевдоэфедрина показал высокую стимулирующую фитогармональную активность, а его (5S,6R)-изомер (1) на основе l-эфедрина обладает ингибирующим действием.

1. М.Ж. Журинов, А.М. Газалиев, С.Д. Фазылов. *Химия эфедринных алкалоидов*. Алма-Ата: Наука, 1990, 144 с.
2. А.М. Газалиев, М.Ж. Журинов, С.Д. Фазылов. *Новые фосфорпроизводные эфедринных алкалоидов*. Алма-Ата: Гылым, 1992, 176 с.
3. Ю.А. Жданов, Ю.Е. Алексеев, Т.П. Сударева, В.М. Харьковский // *ЖОХ*, **62**, 11, 2587 (1992).
4. R.K. Dieter, B. Lagu, J.W. Dieter, N. Deo, W.T. Pennington // *Synlfit.*, **2**, 109 (1990).
5. F.H. Allen, O. Kennard, D.G. Watson, L. Brammer, A.G. Orpen, R. Taylor // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2**, S1. (1987).

Общая концепция применения реакции ароматического нуклеофильного замещения для синтеза и модификации азосодержащих гетероциклов

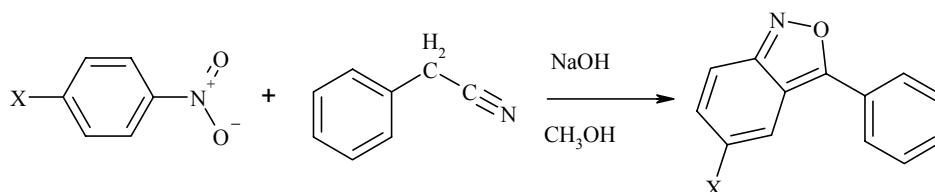
Орлов В.Ю., Котов А.Д., Бегунов Р.С., Миронов Г.С.

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова
150000, Ярославль, ул. Советская, 14

Реакции ароматического нуклеофильного замещения являются эффективными инструментами синтеза разнообразных азотсодержащих гетероциклических соединений. Процессы этого типа могут быть использованы как для введения в ароматические соединения гетероциклических фрагментов или модификации гетероароматических структур, так и непосредственно для формирования гетероциклов.

Особый интерес представляют процессы последнего типа, поскольку они открывают широкие возможности для синтеза самых разнообразных гетероциклических структур. В подавляющем большинстве случаев формирование циклов происходит за счет уже имеющихся в исходном соединении функциональных групп. Весьма заманчивым представляется совместить функционализацию исходного ароматического соединения с процессами, ведущими к образованию циклических фрагментов. С этой точки зрения весьма перспективными являются разнообразные реакции нуклеофильного замещения водорода.

Ранее было описано замещение водорода в *n*-замещенных нитроароматических соединениях карбанионом фенилацетонитрила, приводящее к образованию замещенных антранилов.

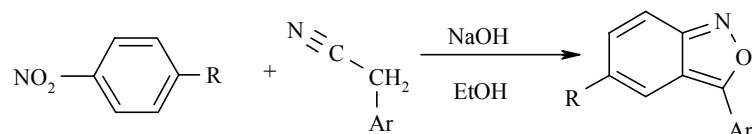


Эта реакция включает в себя процесс нуклеофильного замещения водорода, сопровождающийся циклизацией с участием нитрогруппы. Образующиеся 2,1-бензизоксазолы или антранилы являются очень важным классом гетероциклических соединений, что связано, помимо их высокой биологической активности, с возможностью их легкого превращения в различные полифункциональные арены и другие гетероциклические соединения.

Для определения области применения данного типа реакций для синтеза антранилов было исследовано влияние структуры нитроаренов, реагентов и условий проведения процесса на его направление. В качестве субстратов рассмотрен широкий ряд *моно*- и *поли*-замещенных нитробензолов, нитрогетероциклических соединений, а также динитроаренов в реакции с арилацетонитрилами в алифатических спиртах в присутствии избытка щелочи.

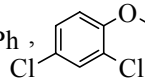
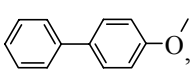
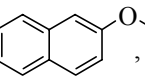
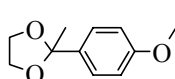
Следует отметить, что образование 2,1-бензизоксазолов происходит только из *n*-замещенных нитроаренов. При взаимодействии нитробензола и *о*- и *м*-замещенных нитробензолов с фенилацетонитрилом образуются соединения хиноидной структуры (результат атаки карбаниона в *пара*-положение к нитрогруппе), которые быстро осмоляются в момент выделения.

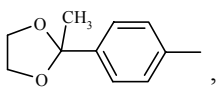
Для *n*-замещенных нитробензолов направление реакции определяется характером заместителя.



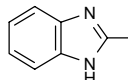
где Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, , 3,4-(CH₃O)₂-C₆H₃, 3-Cl-4-CH₃O-C₆H₃, 2-CH₃C₆H₄,

2-CH₃SC₆H₄, , , 2-Cl-6-F-C₆H₃, 4-CH₃OC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄,

R=Cl, Br, I, , , OPh, , , , ,

, Ph, PhC=C-, PhCH=CH-, COOH, CONH₂.

Для R = OCH₃, F, SCH₃, OCH₂CH₃, OCOCH₃, NO₂, CN протекает замещение этих групп.

Для R = OH, CH₃, SO₃H, CH₂OH, CH₂CN  субстраты в реакционной массе

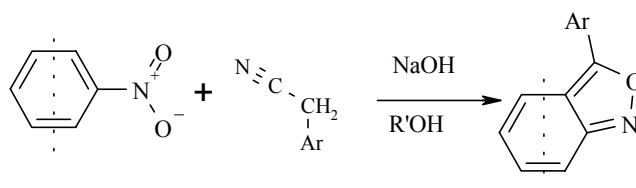
находятся в виде анионов, что приводит к ингибированию целевого процесса.

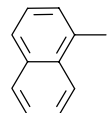
Для R = CHO, C₆H₅, CH₃CO, SO₂Ph, COOMe, COOPh, CH=NPh, CBr₂-CBr₂-Ph протекает или присоединение по карбонильной группе, или другие побочные процессы. Протекание целевой реакции также не наблюдается для нитросоединений, содержащих в *para*-положении первичные, вторичные и третичные аминогруппы.

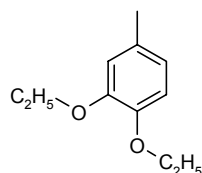
Проведенные исследования позволили определить общие ограничения по структуре субстрата для проведения целевой реакции:

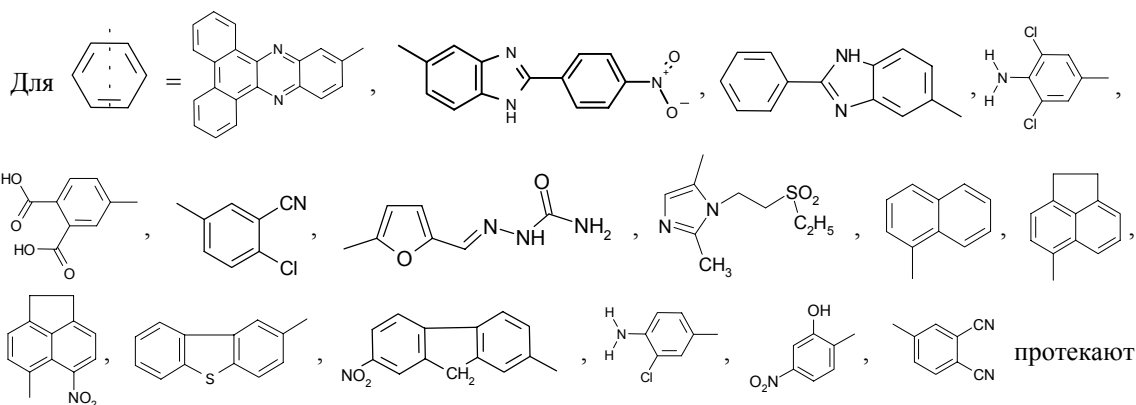
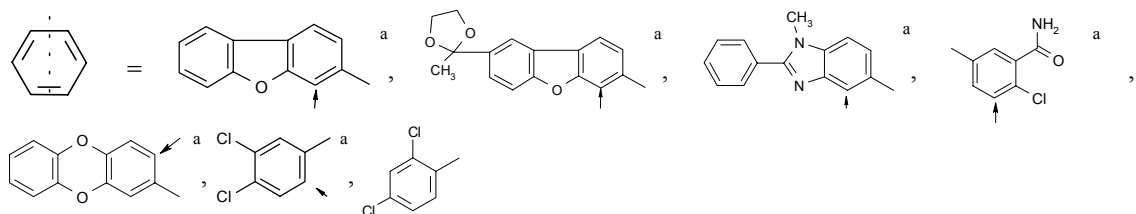
- необходимо наличие заместителя в *para*-положении к нитрогруппе;
- нитросоединение не должно проявлять свойств кислот в условиях реакции;
- заместитель не должен быть очень активным нуклеофугом в условиях реакции;
- заместитель не должен создавать дополнительных реакционных центров.

Взаимодействие полизамещенных нитробензолов, а также нитрогетероциклических соединений с арилацетонитрилами протекает аналогично (необходимо соблюдение тех же ограничений для субстрата).



где Ar = Ph, 4-Cl-C₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, ,



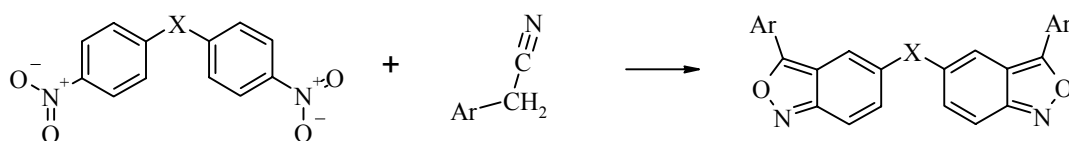


другие побочные процессы.

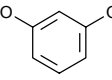
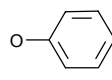
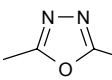
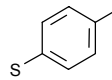
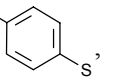
^a – стрелкой указано положение реакционного центра.

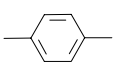
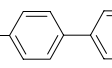
Из приведенной выше схемы следует, что рассматриваемый процесс может использоваться и для модификации структур, уже имеющих гетероциклические фрагменты.

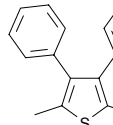
Взаимодействие полядерных *n*-замещенных динитроаренов с арилацетонитрилами в спиртовом растворе избытка щелочи протекает по следующей схеме:



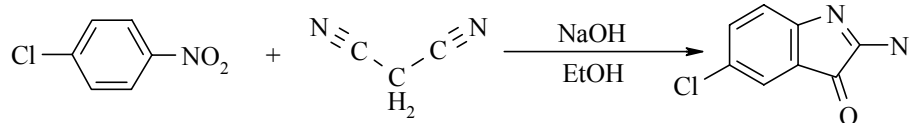
где Ar = Ph, 2-CH₃OC₆H₄, 3-ClC₆H₄ ,

X = простая связь, O, S, CH₂, CH=CH,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  .

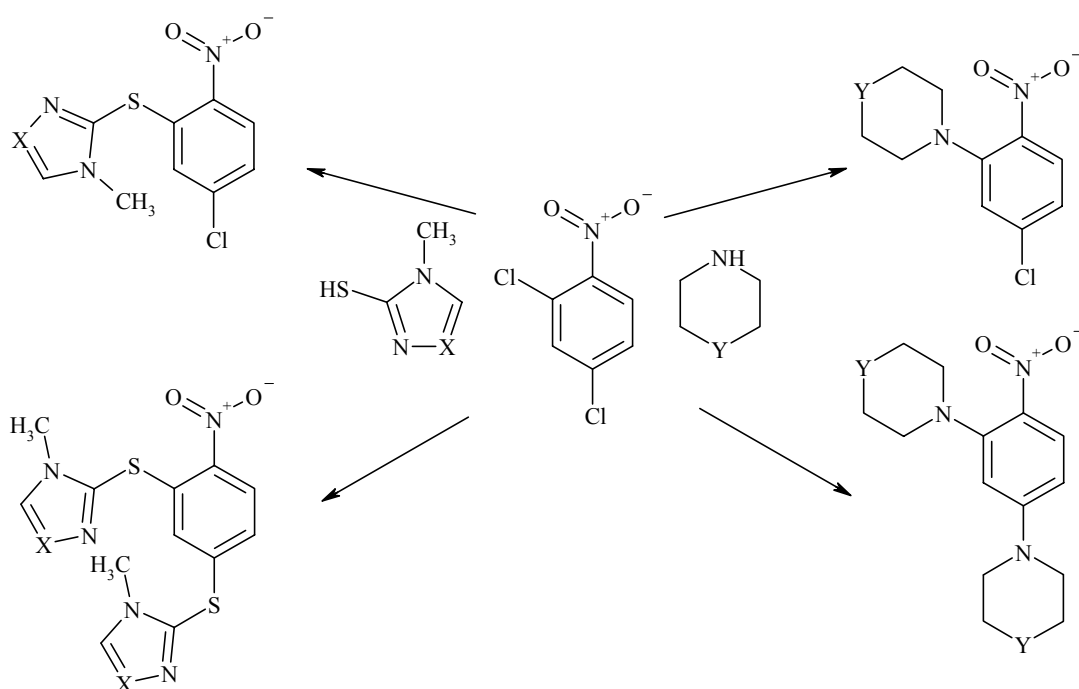
Для X = -C≡C-, C=O, C=CCl₂,  образования бис-2,1-бензизоксазолов не происходит.

Замена арилацетонитрилов на другие замещенные ацетонитрилы и СН-кислоты иных классов (нитрометан, α-нитротолуол и др.) представляет интерес с точки зрения расширения ряда получаемых нуклеофильным замещением водорода гетероциклов. Однако достаточно часто применение указанных структур приводит к ингибированию процесса нуклеофильного замещения водорода или к образованию сложных смесей продуктов. Тем не менее использование в качестве реагента нитрила малоновой кислоты позволяет расширить синтетические возможности метода ароматического нуклеофильного замещения для синтеза гетероциклических соединений. Реакция приводит к образованию 5-хлор-2-аминоиндолон-3 с выходом 24%:

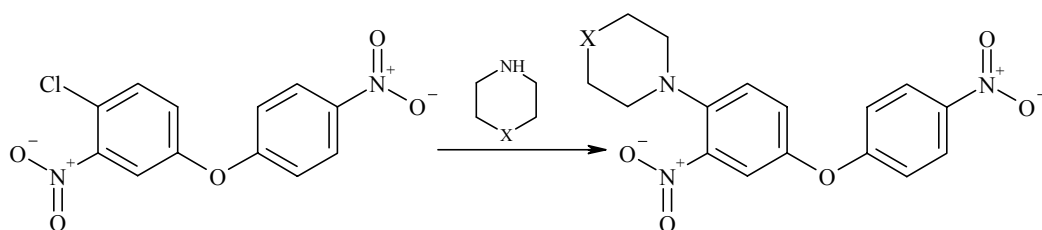


Таким образом, реакции нуклеофильного замещения водорода являются эффективными инструментами формирования азотсодержащих гетероциклов.

Как указывалось выше, реакции нуклеофильного замещения широко используются для введения в ароматические структуры гетероциклических фрагментов. Классическим нуклеофугом в подобных процессах является атом галогена, активированный электроноакцепторной функциональной группой (нитрогруппой). Нами осуществлен ряд синтезов, направленных на модификацию ароматических молекул гетероциклическими фрагментами.

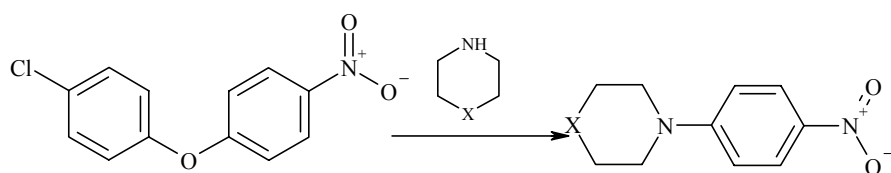


где X = CH, N; Y = O, CH₂, N-CH₃. Выходы конечных продуктов близки к количественным.



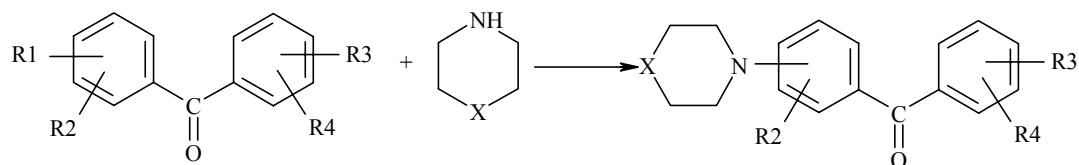
где X = O, CH₂, N-CH₃

В некоторых случаях роль нуклеофуга играл *para*-хлорфенокси-фрагмент:



где X = O, CH₂, N-CH₃. Выход конечного соединения достигает 95%.

Получен целый ряд продуктов замещения атома хлора в производных бензофенона:



Результаты синтезов представлены в таблице 1.

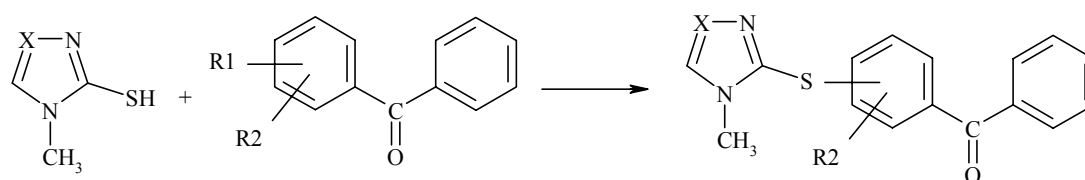
Таблица 1

X	R1	R2	R3	R4	Выход, %
O	4-Cl	4-NO ₂	H	H	95
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-Cl	90
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-CH ₃	87
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-Br	89
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-OCH ₃	81
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-OC ₂ H ₅	82
	4-Cl	4-NO ₂	H	2-COOH	91
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-NO ₂	93
	4-Cl	4-NO ₂	2-CH ₃	4-CH ₃	82
	4-Cl	4-NO ₂	3-CH ₃	4-CH ₃	85
	4-Cl	4-NO ₂	3-Cl	4-Cl	87
	2-Cl	5-NO ₂	H	H	91
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-Cl	83
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-CH ₃	85
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-Br	83
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-OCH ₃	82
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-OC ₂ H ₅	80
	2-Cl	5-NO ₂	H	2-COOH	83
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-NO ₂	94
	2-Cl	5-NO ₂	2-CH ₃	4-CH ₃	80
	2-Cl	5-NO ₂	3-CH ₃	4-CH ₃	89
	2-Cl	5-NO ₂	3-Cl	4-Cl	82
CH ₂	4-Cl	4-NO ₂	H	H	93
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-Cl	91
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-CH ₃	83
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-Br	81
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-OCH ₃	75

Таблица 1. Продолжение

	4-Cl	4-NO ₂	H	4-OC ₂ H ₅	83
	4-Cl	4-NO ₂	H	2-COOH	88
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-NO ₂	89
	4-Cl	4-NO ₂	2-CH ₃	4-CH ₃	71
	4-Cl	4-NO ₂	3-CH ₃	4-CH ₃	77
	2-Cl	5-NO ₂	H	H	88
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-Cl	82
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-CH ₃	86
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-Br	78
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-OCH ₃	77
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-OC ₂ H ₅	74
	2-Cl	5-NO ₂	H	2-COOH	85
	2-Cl	5-NO ₂	H	4-NO ₂	84
	2-Cl	5-NO ₂	2-CH ₃	4-CH ₃	73
	2-Cl	5-NO ₂	3-CH ₃	4-CH ₃	78
N-CH ₃	4-Cl	4-NO ₂	H	H	96
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-CH ₃	85
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-OCH ₃	83
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-OC ₂ H ₅	81
	4-Cl	4-NO ₂	H	H	87
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-CH ₃	81
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-OCH ₃	79
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-OC ₂ H ₅	85
	4-Cl	4-NO ₂	H	4-OC ₂ H ₅	85

Возможно использование и других нуклеофилов:



Данные по результатам синтезов приведены в таблице 2.

Таблица 2

X = CH			X = N		
R1	R2	Выход, %	R1	R2	Выход, %
4-Cl	3-NO ₂	88	4-Cl	3-NO ₂	80
2-Cl	5-NO ₂	81			

Таким образом, реакция нуклеофильного ароматического замещения, несмотря на огромное количество публикаций по этой тематике, продолжает оставаться эффективным, не исчерпанным на сегодняшний день инструментом получения новых гетероциклических структур и может быть реализована как для введения в ароматические соединений гетероциклических фрагментов или модификации гетероароматических структур, так и непосредственно для формирования гетероциклов.

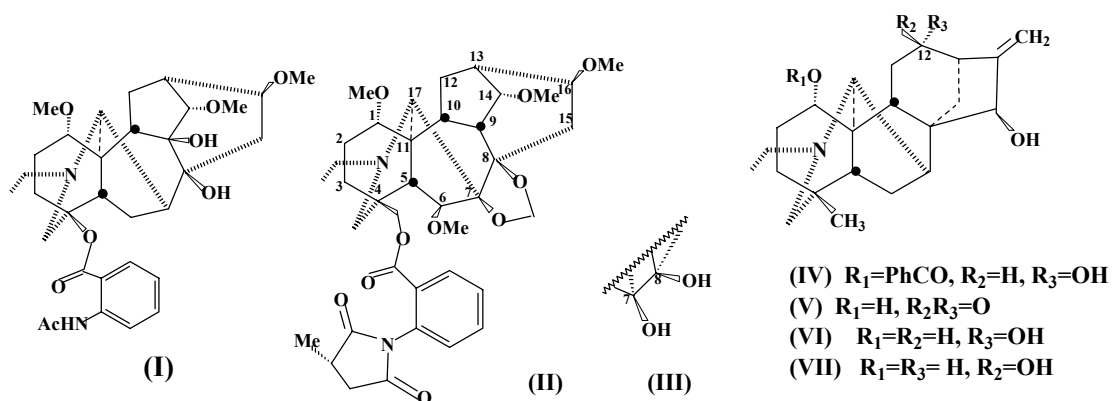
Алкалоиды сибирских видов живокости и аконита и их превращения

Осадчий С.А.¹, Ганбаатар Ж.², Шульц Э.Э.¹, Толстиков Г.А.¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

²Институт химии и химической технологии АН Монголии
Улан-Батор-51, ул. Жукова, 54-56

Растения родов *Aconitum* и *Delphinium* (сем. лютиковые, Ranunculaceae) являются продуцентами дитерпеновых алкалоидов (ДА), многие из которых имеют высокую практическую ценность [1]. Помимо лаппаконитина (I), получившего широкое признание в качестве действующего начала антиаритмического препарата аллапинина [2], повышенный интерес вызывают другие ДА. Так, элатин (II), обладающий миорелаксantным действием, рассматривается как перспективный нейротропный агент [3, 4]; метилликаконитин (III) является основой курареподобного средства мелликтина [2, 5]. В последнее время внимание к изучению биологической активности элатина (II) и метилликаконитина (III) возросло в связи с обнаружением у них высокого сродства и селективности связывания с никотинацетилхолиновыми рецепторами. Указанные свойства открывают возможность использования этих ДА для диагностики болезни Альцгеймера, а также поиска высокоэффективных инсектицидов [6, 7]. Весьма интересны ДА других структурных типов. Например, гидрохлорид 1-бензоилнапеллина (IV) является высокоэффективным антиаритмиком и местным анестетиком [8-10]. Источником алкалоида (IV) может служить зонгорин (V), образующий смесь напеллина (VI) и 12-эпинапеллина (VII) при восстановлении [11] (схема 1).

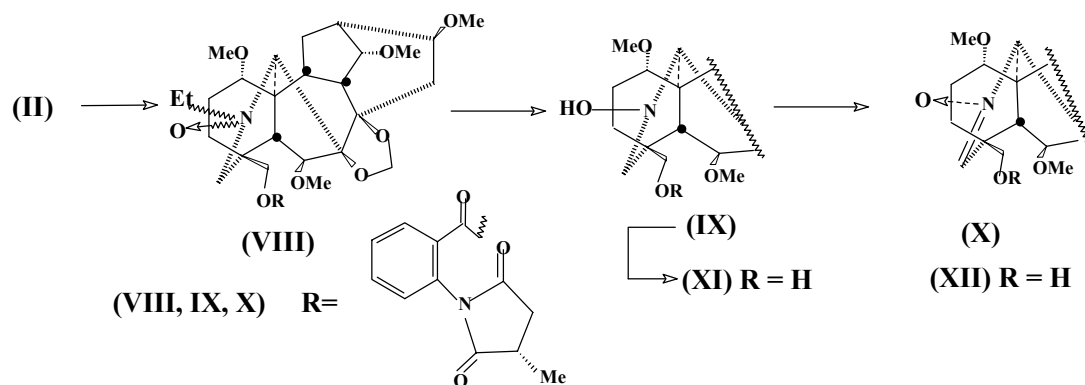


Промышленным сырьем для выделения элатина (II) служила некоторое время надземная часть живокости высокой (*Delphinium elatum* L.), содержащая 0,2 % этого ДА [12, 13]. Надежным источником метилликаконитина (III) признан казахстанский вид живокости сетчатоплодной (*D. dictyocarpum* DC, надземная часть) [12]. Зонгорин (V) содержится в надземной части и корнях аконита бородастого (*Aconitum barbatum* Pers.), произрастающего в Западной Сибири и Монголии [14-16]. К сожалению, авторы работы [16] не обсуждают вопрос о количественном содержании зонгорина (V) в сибирском виде аконита.

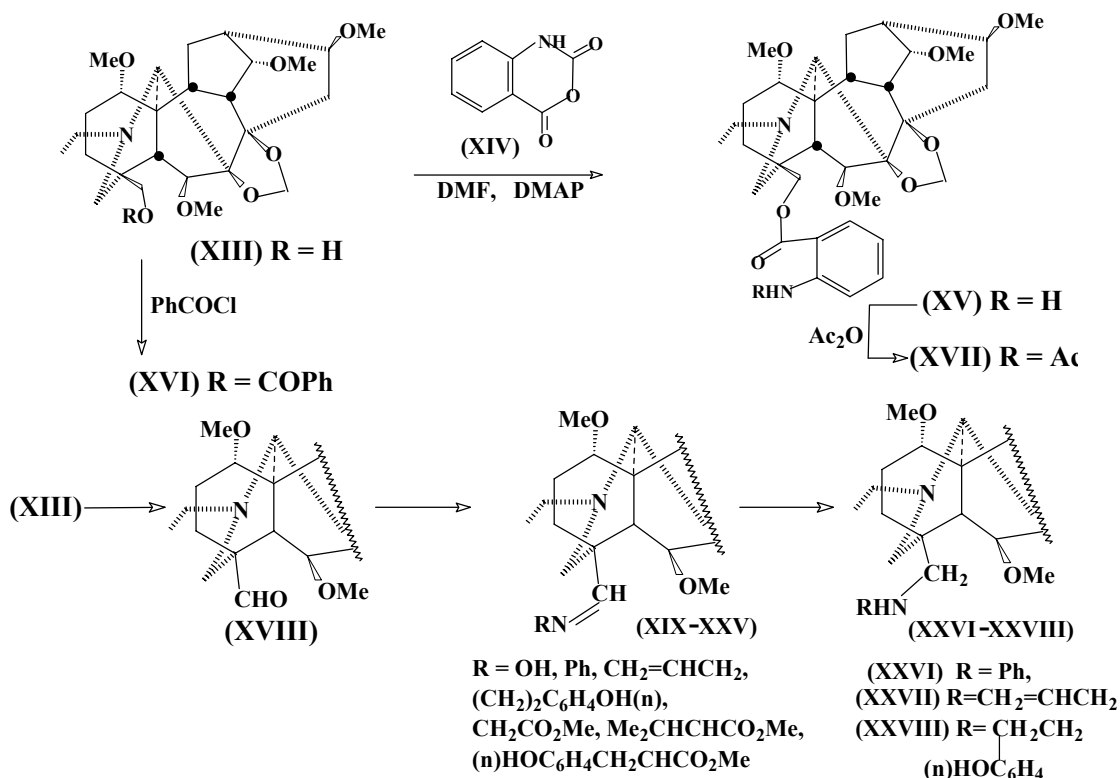
Нами показано, что корни живокости высокой, произрастающей на Алтае, являются удобным сырьем для выделения элатина (II) весьма технологичным способом. Выход индивидуального основания (II) составляет не менее 0,7% от массы сухого сырья [17]. Корни Алтайской популяции живокости шерстистой (*D. retropilosum* Sambuk) оказались превосходным источником метилликаконитина (III).

Содержание легко выделяемого ДА (III) составляет не менее 0,5% от массы сухого сырья [18]. Из корней аконита бородастого (*A. barbatum* Pers.), произрастающего на Алтае, нами весьма просто, без применения хроматографических методов, выделен зонгорин с выходом 0,6-0,65%. Таким образом, сибирские популяции живокости и аконита являются весьма перспективными продуцентами ценных ДА.

Элатин (II) использован нами для проведения ряда синтетических трансформаций, имеющих целью получение новых производных ДА, которые потенциально интересны в качестве биологически активных агентов. Первая серия превращений предусматривает изменение строения гетероциклического фрагмента молекулы [19]. Окисление элатина (II) надбензойной кислотой привело к N-оксиду (VIII), легко расщепляющемуся по Коуну с образованием N-деэтил-N-гидроксиэлатина (IX). Последний образует нитрон (X) при действии смеси $K_3Fe(CN)_6/NaHCO_3$. Щелочной гидролиз соединения (IX) привел к N-деэтил-N-гидроксиэлатидину (XI), окисленному в нитрон (XII) (схема 2).



Выполненные нами превращения продукта гидролиза элатина (II) - элатидина (XIII) - приведены на схеме 3. Взаимодействием элатидина (XIII) с изатойным ангидридом (XIV) получен антраноил-элатидин (XV). Ацилированием элатидина (XIII) бензоилхлоридом и антраноилэлатидина (XV) уксусным ангидридом в стандартных условиях получены бензоилэлатидин (XVI) и N-ацетилантраноилэлатидин (XVII) соответственно. Соединения нового структурного типа, включающие 2-ю азотсодержащую функцию в боковой цепи, были получены восстановлением иминов элатидаля (XVIII) действием $NaBH_4$. Элатидаля (XVIII) удалось получить с умеренным выходом при окислении элатидина с помощью CrO_3 в уксусной кислоте. Его конденсация с гидроксиламином, анилином, аллиламином, тирамином, а также с метиловыми эфирами глицина, L-валина и L-тирозина приводит к имидам (XIX-XXV) с выходами около 90%. Отметим, что согласно данным ЯМР 1H при полном превращении исходного элатидаля (XVIII) в имины (XIX-XXV) каждый имин образуется в виде единственного геометрического изомера с неустановленным расположением заместителя у атома азота группировки $C=N$. Анти-расположение заместителя по отношению к связи C(4)-C(18) представляется более вероятным, чем син-, вследствие меньших стерических затруднений при образовании имидной связи. Восстановление иминов (XX-XXII) с помощью $NaBH_4$ позволило получить диамины (XXVI-XXVIII), выходы которых составили 87-90%.



1. М.С. Юнусов, *Химия в интересах устойчивого развития*, 5, 41 (1997) [Chem. Sust. Dev., 5, 41 (1997) (Engl. Transl.)].
2. М.Д. Машковский, *Лекарственные средства*, в двух томах, Харьков, "Торсинг", 1997, т. 1, 235.
3. М.П. Серкова, *Фармакол. и токсикол.*, 19, № 3, 48 (1956).
4. П.М. Дозорцева-Курбанова, М.Д. Машковский, П.С. Масагетов и соавт., *Авт. свид. СССР* 105502 (1957).
5. Ф.Н. Джахангиров, Б.Т. Салимов, И.А. Бессонова, М.Н. Султанходжаев, *Химия природ. соединений*, 841 (1995) [Chem. Nat. Comp., Engl. Transl. (1995)].
6. D.J. Hardick, I.S. Blagbrough, G. Cooper et al., *J. Med. Chem.*, 39, 4860 (1996).
7. R.L. Davies, D.J. Hardick, I.S. Blagbrough et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 25, 5455 (1997).
8. Ф.Н. Джахангиров, М.Н. Султанходжаев, Б. Ташходжаев, Б.Т. Салимов, *Химия природ. соединений*, 254 (1997).
9. Ф.Н. Джахангиров, М.Н. Султанходжаев, М.С. Юнусов и соавт., *Авт. свид. СССР* 1577293 (1988).
10. Ф.Н. Джахангиров, К.Л. Бадальянц, Н.Х. Шахидоятова, *Химия природ. соединений*, спецвыпуск, 178 (1999).
11. Chen Zhi-gang, Lao Ai-na, Wang Hong-cheng, and Hong Shan-hai, *Heterocycles*, 26, 1455 (1987).
12. В.П. Захаров, Н.И. Либизов, Х.А. Асланов, *Лекарственные вещества из растений и способы их производства*, Ташкент, ФАН, 1980, 86.
13. Н.П. Новосельцева, Т.М. Селиванова, *Мед. пром-ть СССР*, № 6, 44 (1963).
14. Н. Батбаяр, Д. Батсурен, М.Н. Султанходжаев, М.С. Юнусов, *Химия природ. соединений*, 237 (1988) [Chem. Nat. Comp., Engl. Transl. (1988)].
15. Н. Батбаяр. *Химическое изучение дитерпеновых алкалоидов трех видов растений рода Aconitum*. Дисс. на соискание уч. степени к.х.н., Улан-Батор, 1996, 92.
16. А.А. Аманова, М.Н. Султанходжаев, А.А. Нишанов, *Химия природ. соединений*, спецвыпуск, 37 (1999) [Chem. Nat. Comp., Engl. Transl. (1999)].

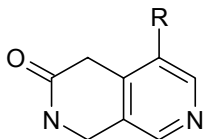
17. С.А. Осадчий, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков, *Химия природ. соединений*, спецвыпуск, 18 (1999) [*Chem. Nat. Comp.*, Engl. Transl. (1999)].
18. С.А. Осадчий, Е.Ю. Яковлева, М.М. Шакиров, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 800 (1999) [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 796 (1999)].
19. С.А. Осадчий, Н.А. Панкрушина, М.М. Шакиров, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. хим.*, 552 (2000) [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 557 (2000)].

Исследования в области синтеза, превращений и биологической активности производных пирано(тиопирано)/3,4-с/пиридинов и 2,7-нафтиридинов

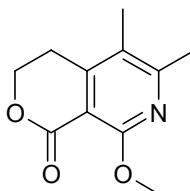
Пароникян Е.Г., Сираканян С.Н., Норавян А.С.

*Институт тонкой органической химии НАН Республики Армения
375014, Ереван, пр. Азатутяна, 26*

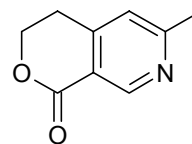
В литературе о синтезе, превращениях и биологической активности пирано(тиопирано) [3,4-с]пиридинов и 2,7-нафтиридинов данных мало или они вообще отсутствуют. Имеющиеся сведения о конденсированных пиридинах показывают, что производные пирано/3,4-с/пиридинов и 2,7-нафтиридинов в основном выделены из растений [1-3]. Среди производных 2,7-нафтиридинов и пирано/3,4-с/пиридинов растительного происхождения представляют интерес алкалоиды – жасмидин [1], ацантикифолин [2], генцианин [3] и генцианадин [4].



ацантикифолин (R=OMe)
жасмидин (R=COOMe)

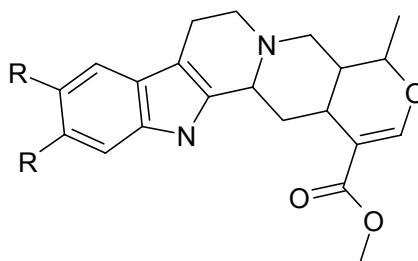


генцианин



генцианадин

Кроме того, кольцевая система пирано/3,4-с/пиридина входит в состав известных алкалоидов резерпина (антигипертоническое средство, [5]) и аймалицина, применяющегося при нарушениях артериального кровообращения [6].



резерпин (R=H)

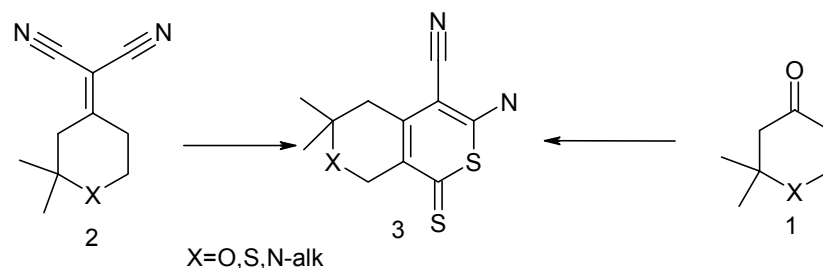
аймалицин (R=OMe)

Синтетические методы получения производных пирано/3,4-с/пиридинов и 2,7-нафтиридинов ограничены.

Нами разработано несколько путей синтеза различных производных вышеназванных конденсированных пиридинов.

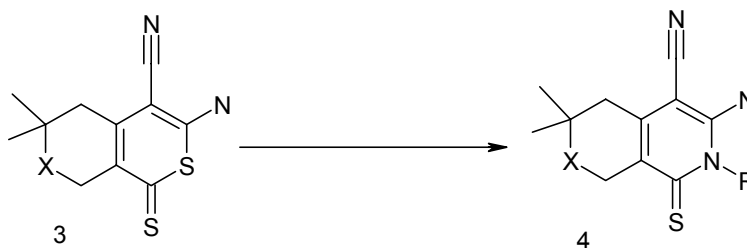
1. Методы синтеза производных пирано(тиопирано)/3,4-с/пиридинов и 2,7-нафтиридинов

Для синтеза производных пирано(тиопирано)/3,4-с/пиридин- и 2,7-нафтиридинов, содержащих в 1-м и 3-м положениях тионную группу, нами использована реакция рециклизации конденсированных тиопиранов. Удобными исходными соединениями для получения последних явились динитрилы илиденпроизводных соответствующих гетероциклических кетонов 2. Взаимодействие последних с сероуглеродом протекает региоселективно, с образованием конденсированных тиопиранов 3 [7].

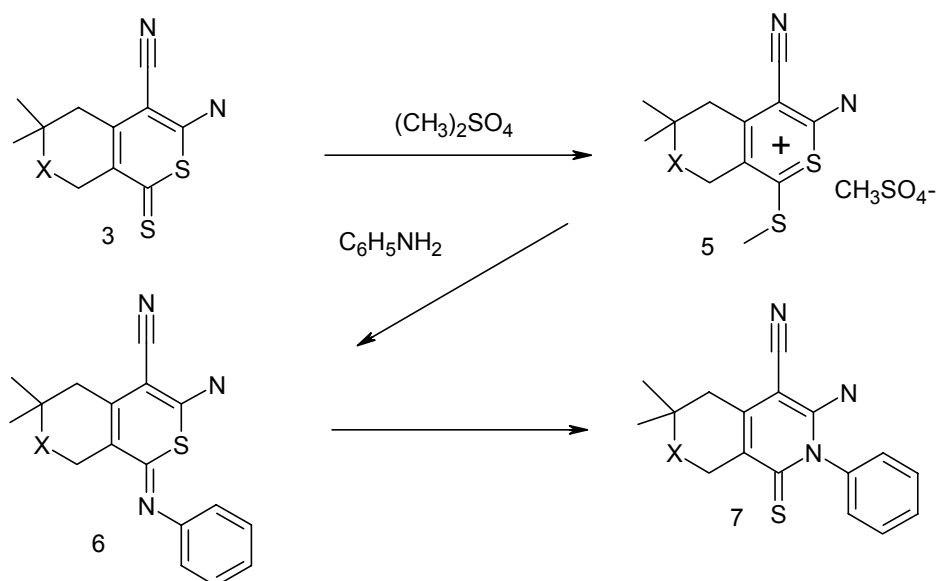


Синтезированные производные конденсированных тиопиранов 3, являясь представителями новых гетероциклических систем, высокоактивны и проявляют различное биологическое действие. Так, соединение 3 (x=O) по противосудорожному действию немного уступает люминалу и вызывает менее выраженные побочные эффекты. Производные тиопирано(пиридо)/3,4-с/тиопирана 3 (x=S, N-CH₃) обладают заметным антибактериальным и антимуtagenным действием. Учитывая высокую биологическую активность тиопиранов 3, разработан одностадийный метод получения этих гетеросистем на основе гетероциклических кетонов 1.

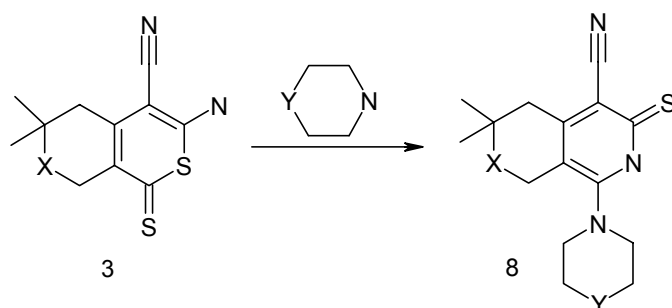
Наличие в конденсированных тиопиранах 3 реакционноспособного тиопирантионного фрагмента использовано в реакциях с аминами и гидразином, что привело к рециклизации и образованию конденсированных пиридинов. Интересно отметить, что взаимодействие тиопирантионов с первичными и вторичными аминами протекает по различным механизмам. Так, с первичными аминами и гидразином в процессе реакции происходит разрыв связи C₃-S, сопровождаемый перегруппировкой в термодинамически более устойчивые пиридины 4 [8].



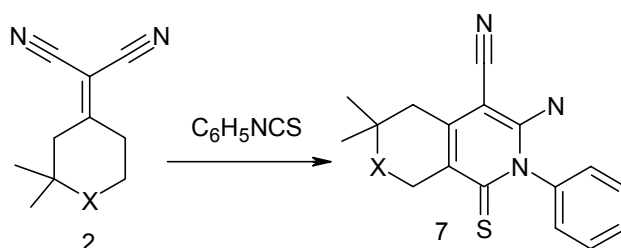
С анилином тиопираны 3 не реагируют. Для проведения этой реакции потребовалось увеличение электрофильности C₁ путем получения тиопирилиевых солей 5, последние более реакционноспособны из-за наличия положительного заряда в тиопирановом кольце и легко реагируют с анилином. Механизм этой реакции аналогичен вышеописанному, о чем свидетельствуют выделенные промежуточные иминосоединения 6. Далее, под действием основания последние также подвергаются перегруппировке с образованием 2-фенилзамещенных конденсированных пиридинов 7 [8].



Из вторичных аминов с тиопирантионами **3** реагируют только циклические амины – морфолин, пиперидин, пиперазин. Изучение спектральных данных продуктов реакции показало, что в данном случае раскрытие тиопиранового кольца происходит по связи $\text{C}_1\text{-S}$ с образованием конденсированных 3-тиопиридинов **8** [9].

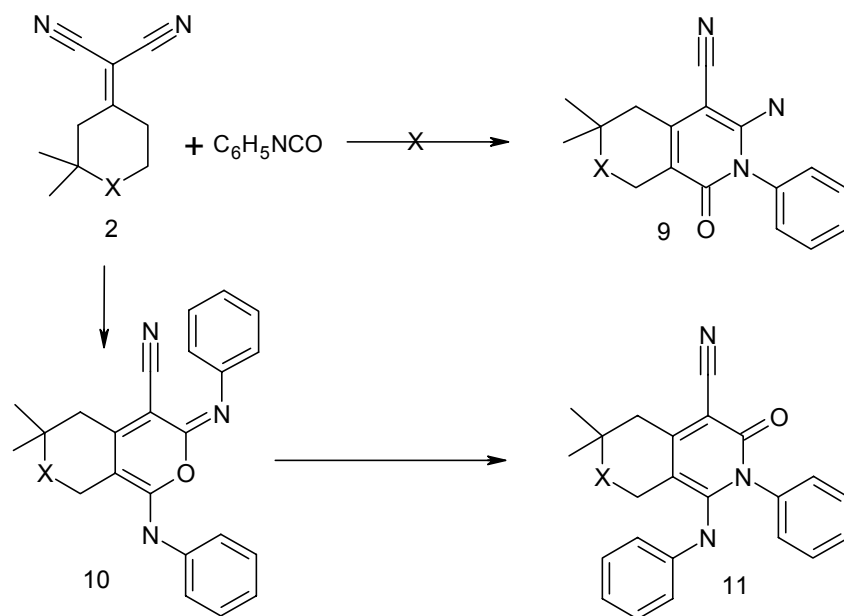


С целью синтеза 2-фенилзамещенных конденсированных пиридинов проведена реакция динитрилов илиденпроизводных **2** с фенилизотиоцианатом и фенилизотиоцианатом. В результате конденсации с фенилизотиоцианатом получены 2-фенилпиридины **7** [10].



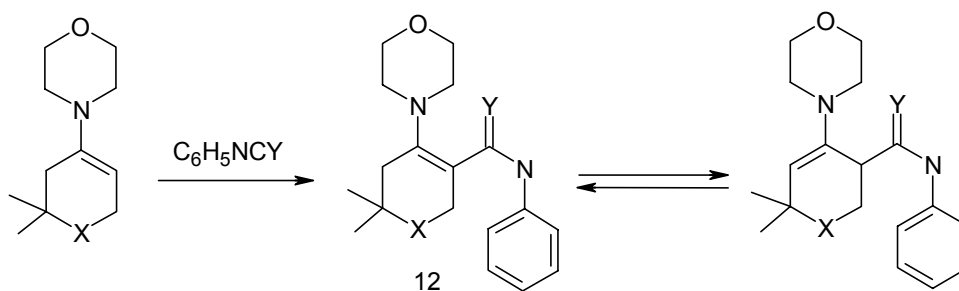
Предполагалось, что при взаимодействии соединений **2** с фенилизотиоцианатом должны получиться аналогичные тионам **7** циклические амиды **9**, однако были выделены соединения **10**, в

спектрах ПМР которых наблюдались сигналы протонов двух фенильных групп и отсутствовали сигналы протонов группы NH_2 . На основании масс-спектрометрических данных предполагается следующая схема реакции:

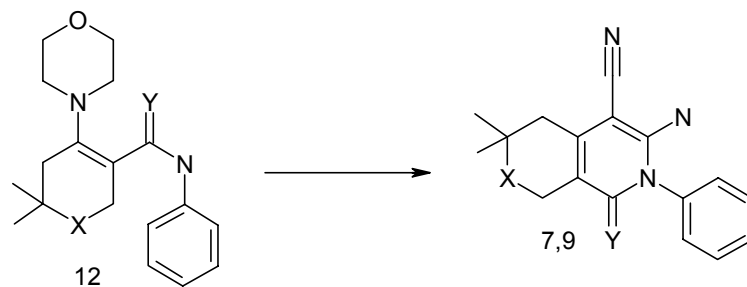


Под действием этилата натрия соединения 10 подвергаются перегруппировке с образованием конденсированных пиридинов 11.

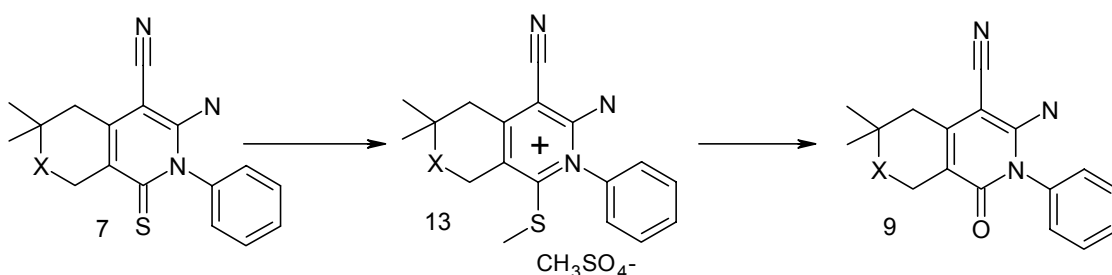
Для объяснения различной реакционной способности фенилизотиоцианата и фенилизоцианата с динитрилами илиденпроизводных 2 была изменена очередность введения реагентов – фенилизо(тио)цианатов и динитрила малоновой кислоты. Взаимодействием енаминов гетероциклических кетонов с фенилизоцианатом и фенилизотиоцианатом получены енамино(тио)анилиды 12 [11].



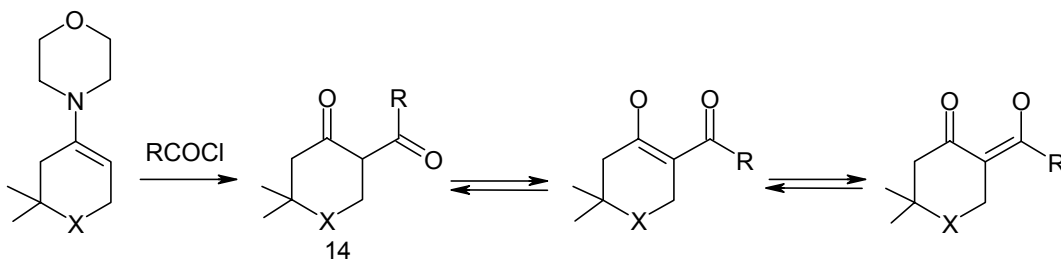
Конденсация соединений 12 с динитрилом малоновой кислоты приводит к образованию циклических тиамидов и амидов 7, 9.



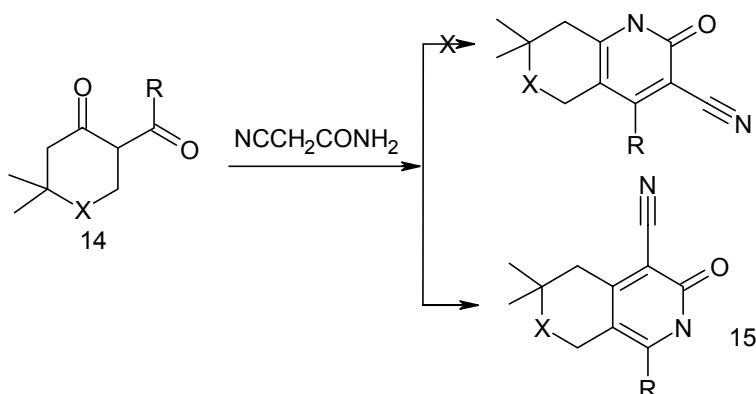
Строение амидов 9 доказано спектральными методами и встречным синтезом – получением пиридиновых солей 13 и дальнейшим гидролизом последних под действием оснований.



В продолжение исследований по поиску путей синтеза конденсированных пиридинов был разработан метод получения производных 3-оксопирано(тиопирано)/3,4-с/пиридинов. В качестве исходных соединений использованы енамины гетероциклических кетонов 1, которые взаимодействием с хлорангидами кислот в условиях реакции Сторка превращены в соответствующие дикетоны 14.



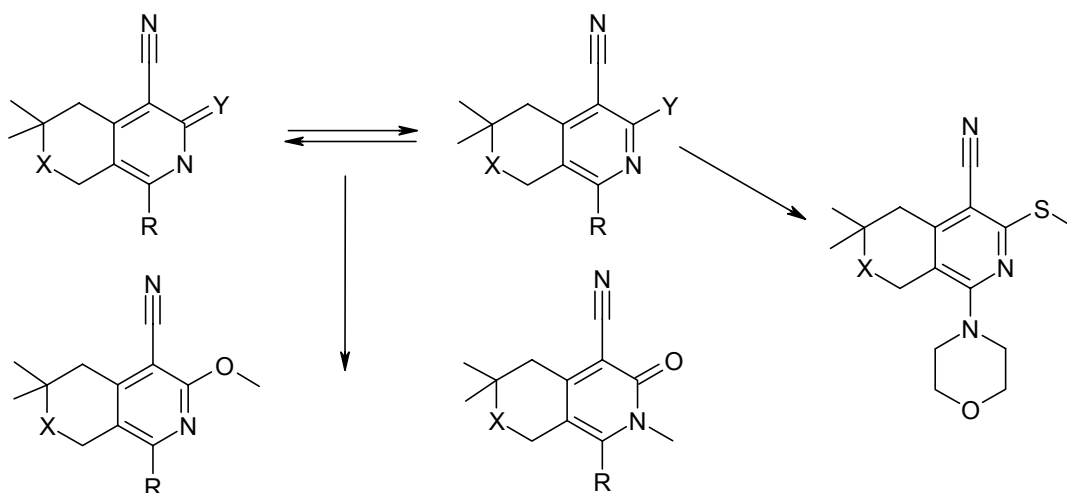
О циклизации соединений 14 в конденсированные пиридины в литературе нет сведений. Нами осуществлено взаимодействие соединений 14 с цианацетамидом в присутствии диэтиламина. В зависимости от характера ацильного заместителя и гетероатома в цикле выходы продуктов реакции равны 25-75%. На основании спектральных данных невозможно однозначно определить место сочленения пиранового и пиридинового колец. Атака цианацетамида активной метиленовой группой в процессе реакции возможна по карбонильному фрагменту как пиранового, так и ацильной группы. Структура 3-оксопирано/3,4-с/пиридинов 15 доказана данными рентгено-структурного анализа [12].



Изучение биологической активности 3-оксопирано(тиопирано)/3,4-с/пиридинов 15 показало, что большинство соединений обладает противосудорожным действием. Наиболее активные из них в дозе 200 мг/кг проявляют эффективность 80 и 100%.

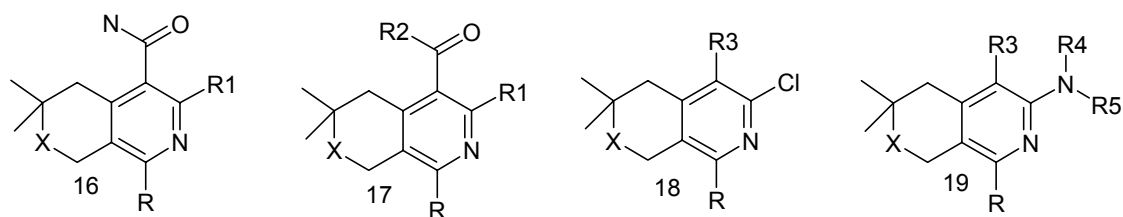
2. Превращения 3-оксо(тио)пирано(тиопирано)/3,4-с/пиридинов и -2,7-нафтиридинов

Изучение физико-химических свойств конденсированных пиридинов, содержащих в 3-м положении кольца оксо- и тиогруппы, показывает, что в кристаллическом виде они существуют в лактамной и тионной таутомерных формах, а в щелочной среде дают амбидентные анионы. Для подтверждения последнего проведено их метилирование йодистым метилом и диметилсульфатом. Реакции проводились в присутствии КОН.

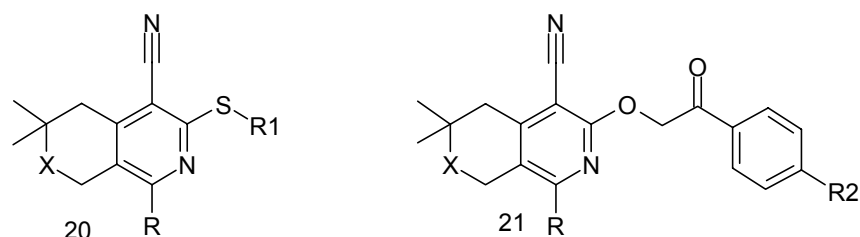


Полученные данные свидетельствуют, что процесс метилирования зависит (помимо типа метилирующего агента) от температуры, растворителя, электронного эффекта заместителей в 1-м и 6-м положениях кольца, а также от типа гетероатомов в 3-м и 7-м положениях [13,14].

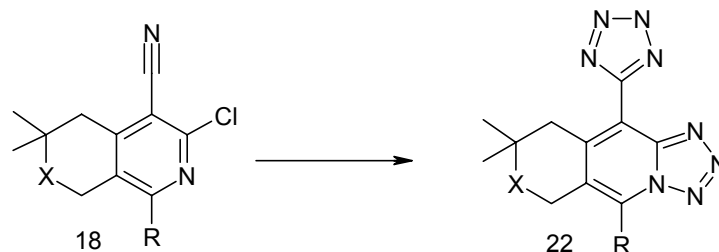
Дальнейшие превращения пирано(тиопирано)/3,4-с/пиридинов и 2,7-нафтиридинов проводились путем изменения функции у C₁, C₃, C₄ пиридинового кольца. Так, нитрильная группа превращена в амидную (16), карбоксигруппу и другие производные по карбоксигруппе (17). Хлорированием оксопроизводных получены 3-хлорпирано(тиопирано)/3,4-с/пиридины 18, взаимодействием которых с аминами синтезированы соответствующие 3-аминопроизводные 19.



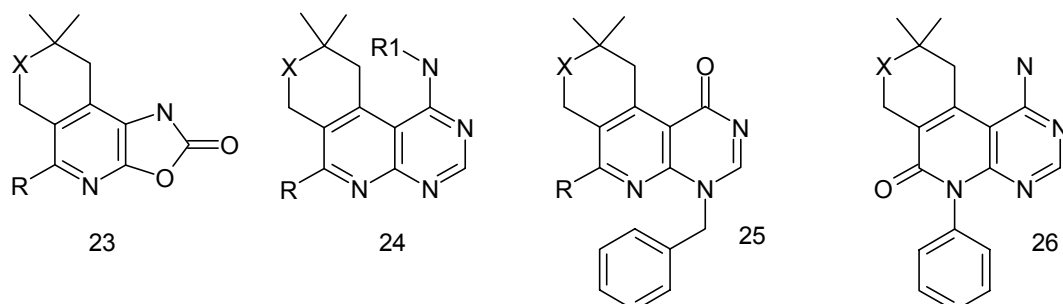
Алкилированием 3-тиопроизводных различными алкилгалогенидами получены тиоалкильные производные 20. Интересно протекает алкилирование 3-оксопроизводных 15 замещенными фенацилбромидами. В отличие от метилирования, приводящего к смеси О- и N-метилированных продуктов, при увеличении размера входящей группы (независимо от условий проведения реакции) получают только О-алкилированные продукты 21 [15].



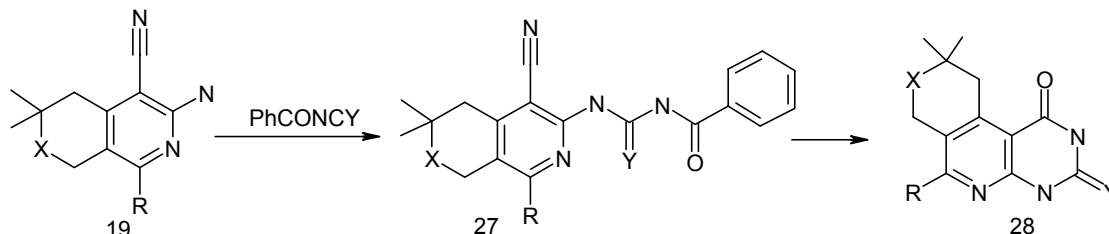
Наличие в конденсированных пиридинах удобных бифункциональных групп позволило осуществить реакции гетероциклизации. Получены новые гетероциклические системы циклизацией в положении /b/ и /c/ пиридинового кольца. Так, взаимодействием 3-хлорпиридинов 18 с азидом натрия в присутствии хлористого аммония синтезированы тетразоло/1,5-а/пиридины 22 [16].



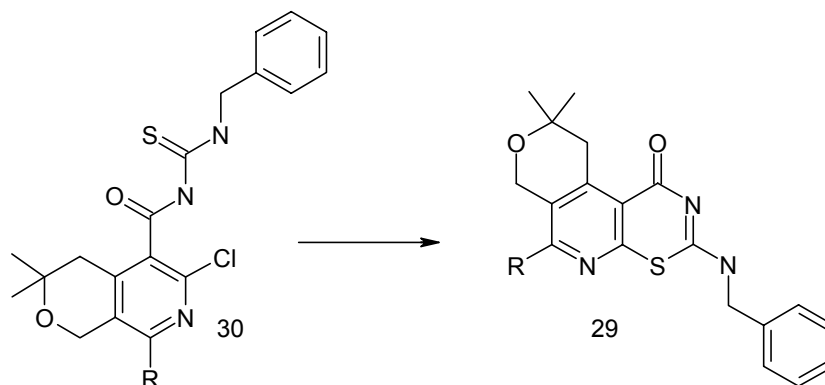
Разработан метод получения конденсированных оксазоло/4,5-b/пиридинов 23, основанный на перегруппировке Курциуса и внутримолекулярной циклизации [16].



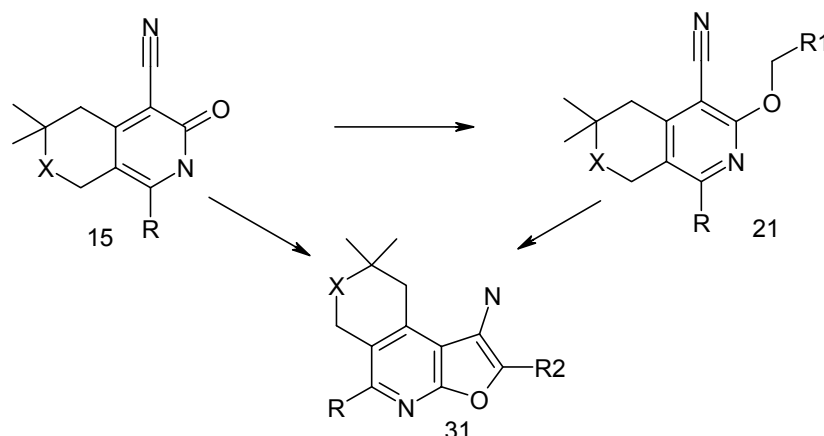
Для синтеза производных конденсированных пиридо/2,3-d/пиримидинов 24-26 использованы различные методы, а для получения соответствующих 8-оксо- и 8-тиопроизводных 28 разработан новый способ, основанный на взаимодействии аминонитрилов 19 с бензоилизо(тио)цианатом с последующей циклизацией бензоилуреидо(тиоуреидо)производных 27 под действием основания [17].



Кроме того, нами разработан метод синтеза пиридо/3,2-с/-1,3-тиазина 29, основанный на циклизации производного тиомочевины 30 под действием этилата натрия [18].



С целью введения в систему пирано(тиопирано)/3,4-с/пиридинов и 2,7-нафтиридинов π-избыточного гетероцикла (фурана) синтезированы новые конденсированные гетероциклы взаимодействием 3-оксо-4-цианпиридинов 15 с α-галогенпроизводными, содержащими метиленовые группы с сильными электроакцепторными заместителями (реакции Торпа-Циглера). Фуро/2,3-b/пиридины 32 получены как в 1 стадии, так и с выделением промежуточных соединений 21 с дальнейшей циклизацией последних под действием оснований [19].



Результаты биологических испытаний полученных гетероциклов показывают, что производные пиридо/2,3-d/пиримидинов проявляют противоопухолевую активность. Производное пиридо/2,3-е/-1,3-тиазина 29 проявляет психотропное действие, вызывая симптомы угнетения ЦНС. Фуоро/2,3-b/пиридины 32 оказывают противоопухолевое и противосудорожное действие.

1. H. Ripperger, *Phytochem.*, 17, 1069-1070 (1978).
2. K.P. Tiwari, P.K. Minocha, M. Masood, *Pol. J. Chem.*, 54, 857-858 (1980).
3. Т.Ю. Рахматуллаев, С.Т. Ахрамов, С.Ю. Юнусов, *Хим. природн. соед.*, 5, 608 (1969).
4. T.S. Wu, H.Y. Tien, C.N. Lin, *J. Chin. Chem. Soc.*, 23, 53-56 (1976).
5. M. Negwer, *Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma*, Berlin, 1987, Bd.2, S. 1074.
6. M. Negwer, *Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma*, Berlin, 1987, Bd.2, S. 1219.
7. Е.Г. Пароникян, А.С. Норавян, *ХГС*, 7, 914-918 (1999).
8. Е.Г. Пароникян, Г.В. Мирзоян, А.С. Норавян, *Арм. хим. ж.*, 1-3, 132-136, (1995)
9. Е.Г. Пароникян, Г.В. Мирзоян, А.С. Норавян, Д.А. Авакимян, Ю.З. Тер-Захарян, *Хим. фарм. ж.*, 11, 29-32 (1993).
10. Е.Г. Пароникян, Г.В. Мирзоян, А.С. Норавян, С.А. Вартанян, *ХГС*, 7, 989-992 (1987).
11. Е.Г. Пароникян, А.С. Норавян, С.А. Вартанян, *Арм. хим. ж.*, 9, 587-593 (1987).
12. Е.Г. Пароникян, С.И. Сиракян, С.В. Линдеман, М.С. Алексанян, А.А. Карапетян, А.С. Норавян, Ю.Т. Стручков, *ХГС*, 8, 1137-1142 (1989).
13. Е.Г. Пароникян, С.И. Сиракян, Г.Х. Григорян, А.С. Норавян, *Арм. хим. ж.*, 8, 505-509 (1989).
14. Е.Г. Пароникян, С.И. Сиракян, А.С. Норавян, Дж.А. Мелконян, *Арм. хим. ж.*, 4, 250-257 (1991).
15. Е.Г. Пароникян, А.Х. Оганесян, А.С. Норавян, Р.Г. Пароникян, *Арм. хим. ж.*, 1-2, 86-90 (1993).
16. Е.Г. Пароникян, С.И. Сиракян, А.С. Норавян, *ХГС*, 9, 1260-1262 (1997).
17. Е.Г. Пароникян, С.И. Сиракян, А.С. Норавян, *ХГС*, 12, 1683-1687 (1993).
18. Е.Г. Пароникян, С.И. Сиракян, А.С. Норавян, Э.М. Арзанунц, Р.Г. Пароникян, И.С. Саркисян, И.Е. Акопян, *Хим. фарм. ж.*, 1, 20-22 (1994).
19. Е.Г. Пароникян, А.Х. Оганесян, А.С. Норавян, Ф.Г. Арсенян, Г.М. Степанян, Р.Г. Пароникян, Р.В. Пароникян, Б.Т. Гарибджанян, *Хим. фарм. ж.*, 3, 37-40 (1995).

Синтез гетероциклических азотпроизводных тиолан- и тиолан-1,1-диоксидов, изучение их превращений и биологической активности

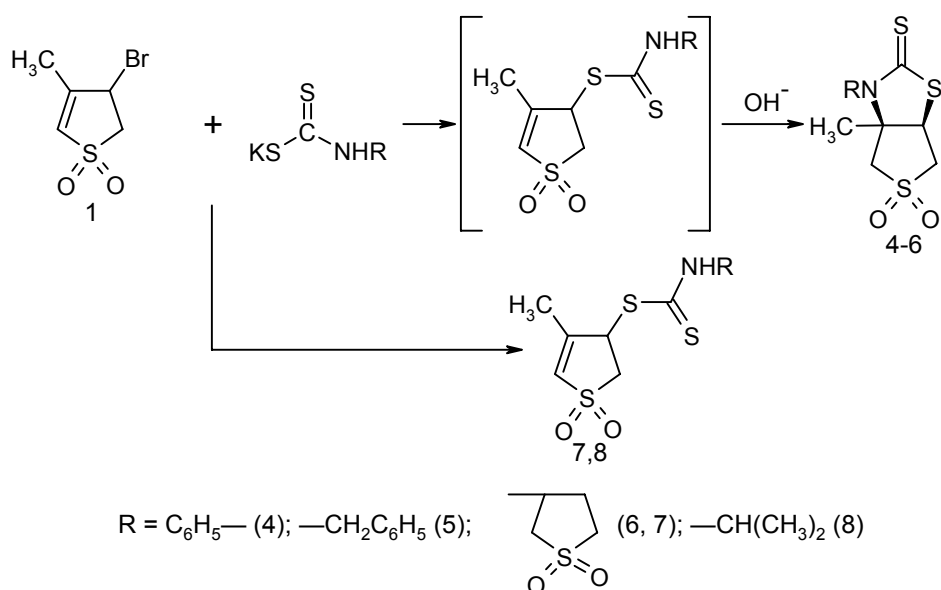
Пархоменко П.И., Макаренко А.Г., Мусиенко О.А.,
Пархоменко В.И., Криль Л.М., Курильчик С.Н.

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины
02094, Киев, ул. Мурманская, 1

Производные сульфолана и сульфолена (тиолан- и тиолан-1,1-диоксиды) привлекают внимание многих исследователей. Эти вещества используются как источник диенов [1-6], для получения мономеров [7], аминов [8] и структурных аналогов биотина [9,10].

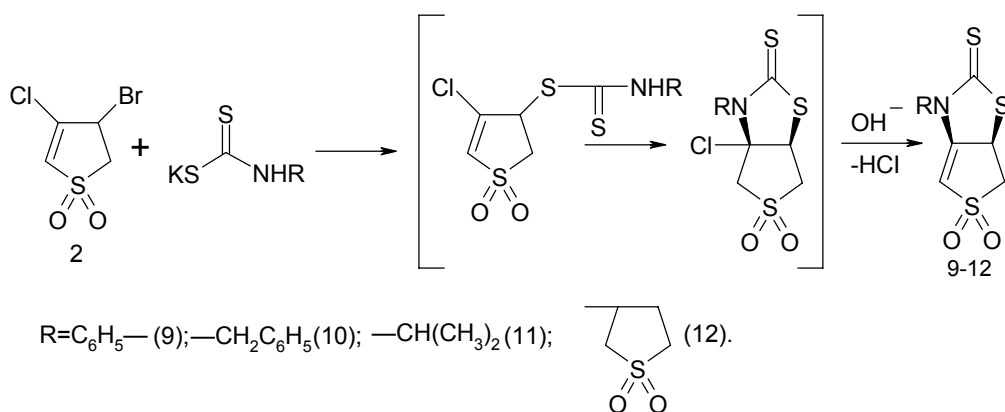
В последние годы на основе сульфолена синтезировано много интересных полициклических соединений.

При действии солей соответствующих дитиокарбаминовых кислот на 3-метил-4-бром-2-тиолан-1,1-диоксид (1) нами получены *цис*-пергидротиено[3,4-*d*]тиазол-2-тион-*N*-алкил(арил)-8-метил-5,5-диоксиды (4-6). В случае объемного заместителя возле атома азота, такого как 1,1-диоксотиилановое кольцо, реакцию можно остановить на стадии тиозфира (7), который в щелочной среде циклизуется до соединения (6). Изопропилдитиокарбамат калия в этих условиях дает только тиозфир (8), который является устойчивым при комнатной температуре при pH = 8-9:

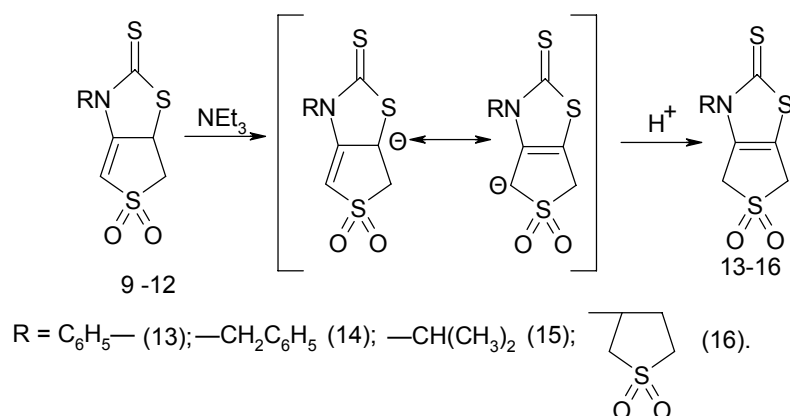


Цис-ориентация двух циклов в соединениях (4-6) следует из литературных данных по стереохимии внутримолекулярной циклизации 4-замещенных 2-тиолан-1,1-диоксидов, катализируемой основаниями.

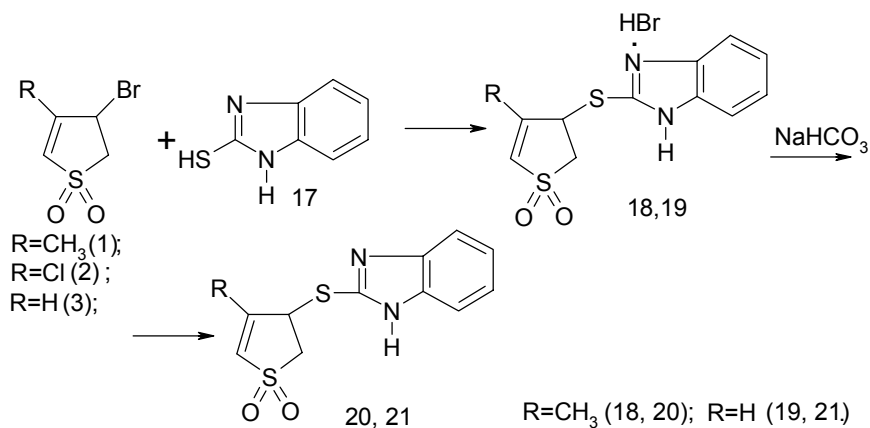
При взаимодействии 3-хлор-4-бром-2-тиолан-1,1-диоксида (2) с солями дитиокарбаминовых кислот образуются производные новой гетероциклической системы - 6,7-дигидротиено[3,4-*d*]-тиазол-2-тион-5,5-диоксида (9-12):



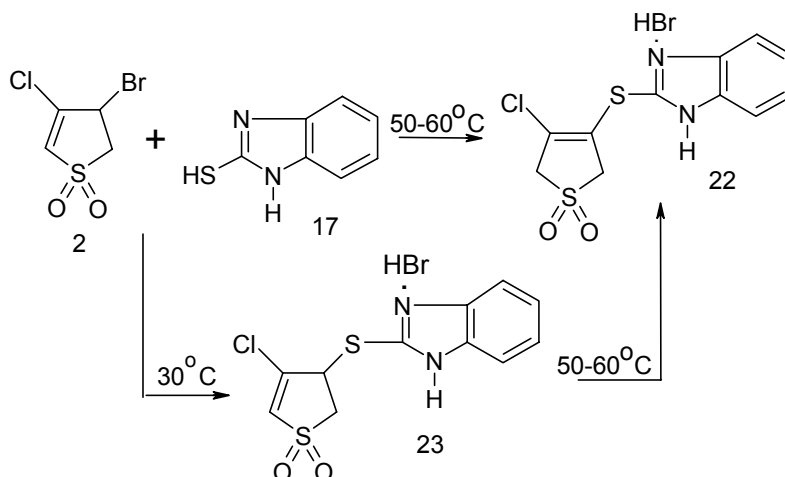
Соединения (9-12) изомеризуются при нагревании в присутствии оснований в производные 4,6-дигидротиено[3,4-d]тиазол-2-тион-5,5-диоксида (13-16), которые являются перспективными исходными для синтеза замещенных диенов:



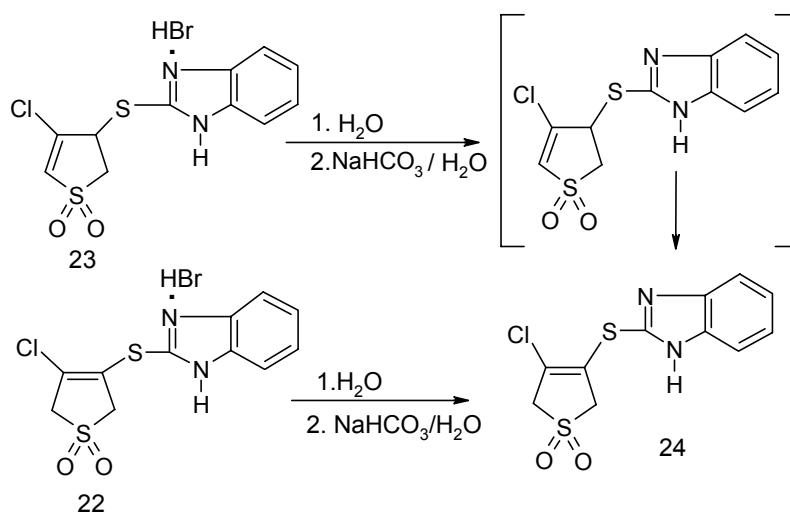
Для изучения синтетических возможностей реакций внутримолекулярной циклизации нами исследовано взаимодействие сульфонов (1,3) с 2-меркаптобензимидазолом (17). Соединения (1) и (3) взаимодействуют с тиолом (17), образуя гидробромиды (18,19), которые при действии на них щелочных агентов образуют свободные основания (20,21):



В аналогичных условиях сульфен (2) образует продукт изомеризации – гидробромид (22). Выделить производное 2-тиолен-1,1-диоксида (23) можно только при длительном выдерживании реакционной смеси при температуре не выше 30°C. Сульфен (23) количественно изомеризуется в соединение (22) при нагревании в спиртах. Его удалось перекристаллизовать с сохранением структуры лишь из ледяной уксусной кислоты. Такая высокая лабильность двойной связи в 1,1-диоксотиолоновом кольце соединения (23), по-видимому, объясняется значительным повышением СН-кислотности возле аллильного атома С вследствие дополнительного влияния еще одной электроноакцепторной группы – атома Cl и стабилизирующим эффектом связывания π -электронов группы C=C с парой электронов атома S:

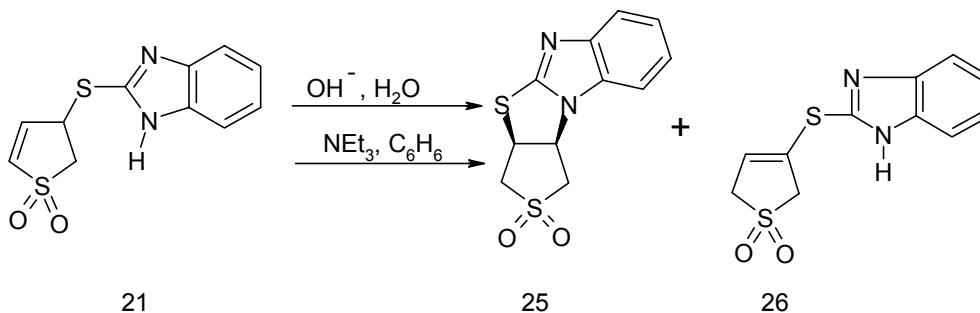


Этот вывод подтверждается поведением гидробромид (24) в водной среде: при растворении в воде наблюдается его частичный гидролиз с образованием свободного основания – производного 3-тиолен-1,1-диоксида (24). Аналогично гидролизуется гидробромид (22). С количественным выходом соединение (24) образуется при взаимодействии сульфенов (22) и (23) с эквивалентным количеством NaHCO_3 :

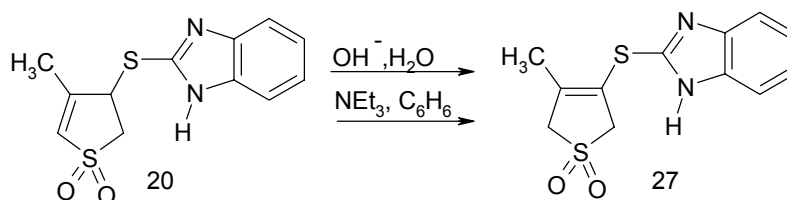


При действии на сульфен (21) в водной среде триэтиламина или эквивалентного количества NaHCO_3 образуется смесь веществ (25) и (26) в соотношении 3:1. В бензоле, при использовании в

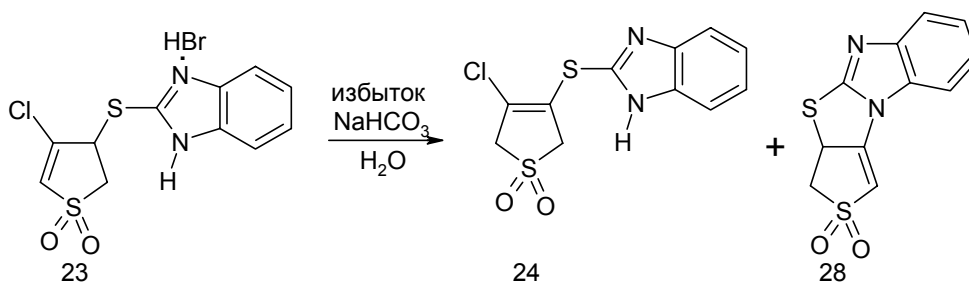
качестве катализатора триэтиламина, образуется смесь тех же продуктов, но в соотношении 1:4. В этих условиях сульфид (26) остается неизменным, что объясняется дезактивирующим влиянием SO_2 -группы на $\text{C}=\text{C}$ -связь. Таким образом, соединение (25) является продуктом внутримолекулярной циклизации сульфона (21):



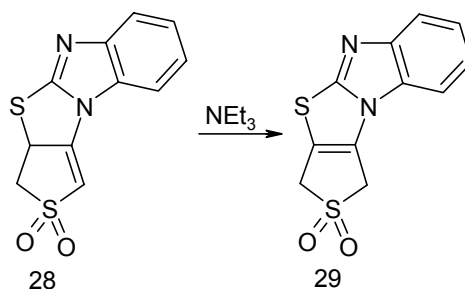
Сульфон (20) вследствие стерических затруднений в этих условиях не циклизуется, а превращается в сульфид (27):



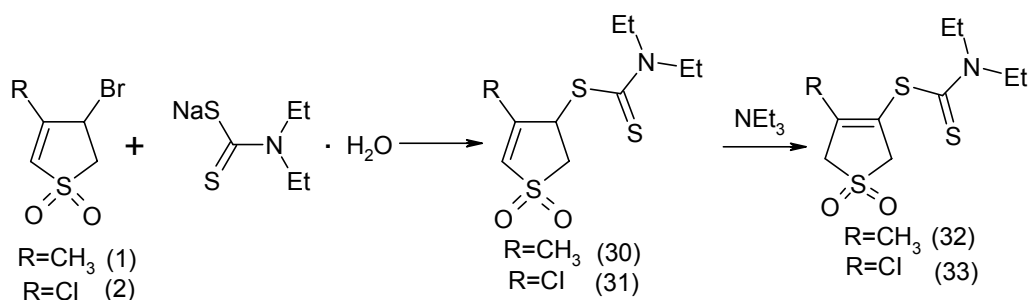
Как отмечалось выше, атом Cl в соединении (23) значительно повышает подвижность двойной $\text{C}=\text{C}$ -связи. Но продукт внутримолекулярной циклизации (28) образуется с выходом 2% при добавлении гидробромида (23) к раствору 3-кратного избытка NaHCO_3 . Вторым продуктом (77%) является сульфид (24):



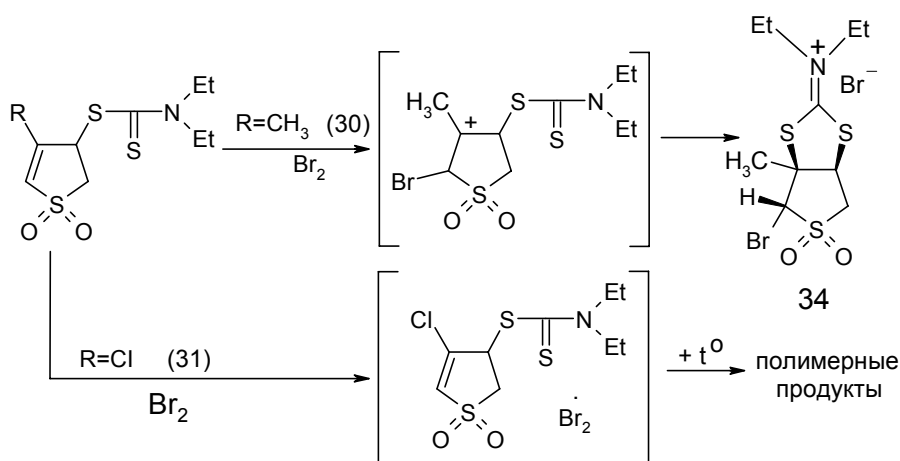
Соединение (28) в изопропанол в присутствии триэтиламина превращается в вещество (29), аналогичное 2-тионтиазолидинам (9-12):



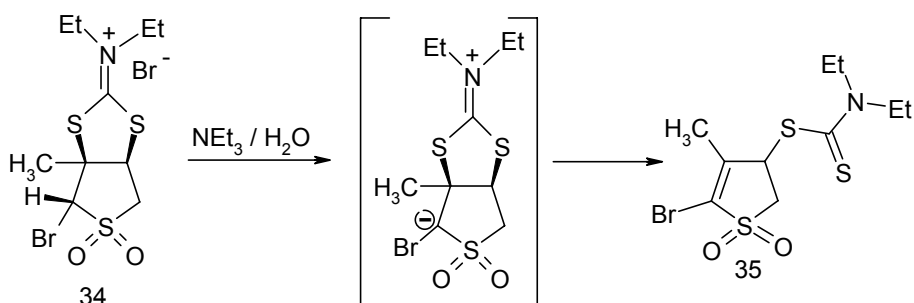
1,1-Диоксо-3-метил(хлор)-2-тиолен-4-иловые эфиры N,N-диэтилдитиокарбаминовой кислоты (30,31) были получены при взаимодействии сульфонов (1) и (2) с диэтилдитиокарбаматом натрия. Эти соединения легко изомеризуются до производных 3-тиолен-1,1-диоксида (32,33):



Соединение (30) при действии Br_2 циклизуется в бромид 2-(N,N-диэтил)имино-транс-4-бром-8-метил-5,5-диоксо-цис-пергидротиено[3,4-d]1,3-дитиолан (34). Тогда как тиоэфир (31) образует с Br_2 молекулярный комплекс, который при нагревании разлагается на полимерные продукты:

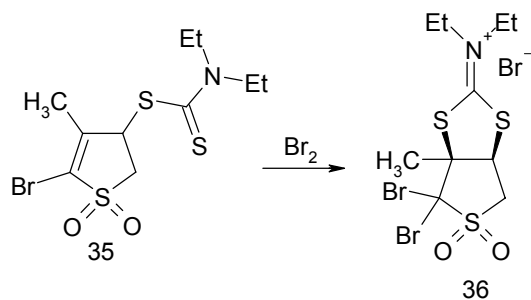


Бромид (34) устойчив в кислых водных растворах, но при действии эквимольных количеств триэтиламина происходит раскрытие дитиоланового цикла с образованием тиоэфира (35):



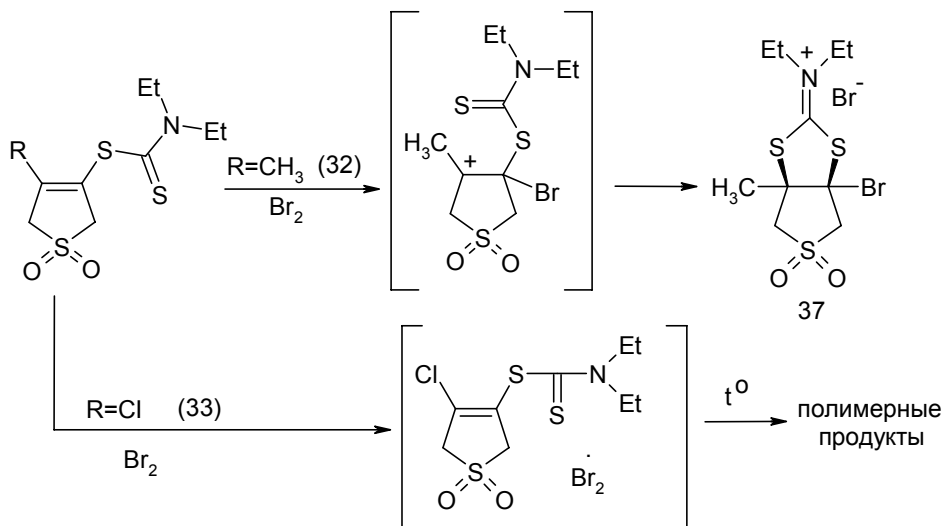
Соединение (35) не изменяется в щелочной среде при комнатной температуре. Его нагревание в изопропанол не приводит к изомеризации двойной $\text{C}=\text{C}$ -связи, а наблюдается осмоление.

По-видимому, C=C-группа стабилизирована за счет взаимодействия π -электронов с неподеленной электронной парой атома Br. Тиоэфир (35) циклизуется Br_2 с образованием бициклического дитиолана (36):

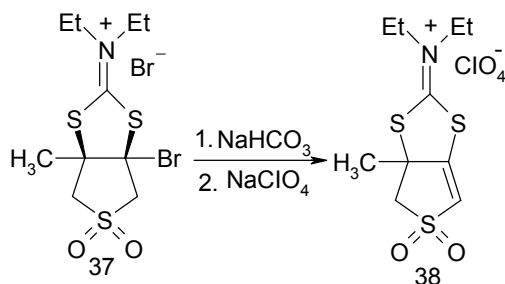


Бромид (36) устойчив в водных растворах кислот, а в щелочных условиях осмоляется.

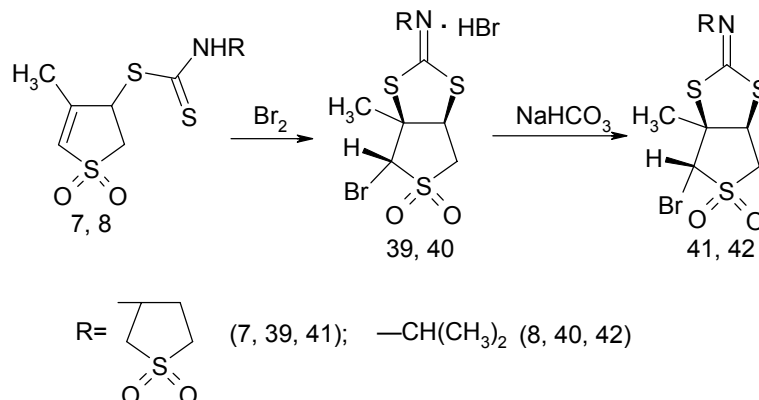
Производные 3-тиолен-1,1-диоксида (32, 33) в условиях циклизации Br_2 ведут себя аналогично тиоэфирам (30, 31):



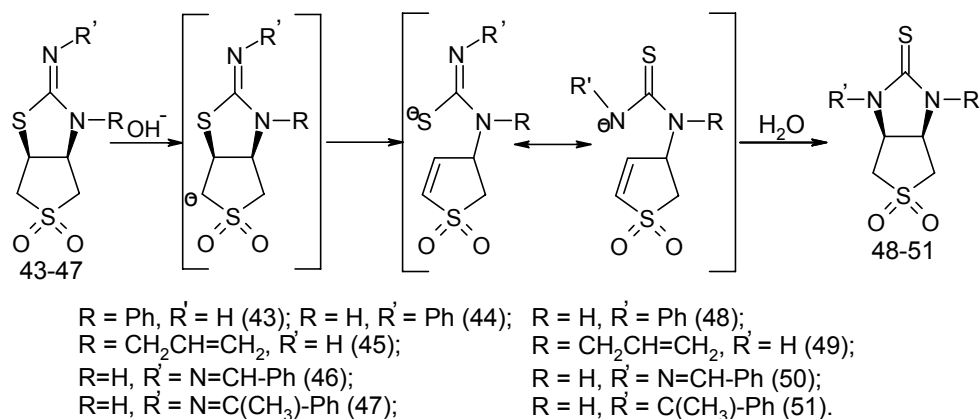
Сульфон (37) не изменяется в водных растворах кислот, а при действии NaHCO_3 в воде с последующим прибавлением к реакционной смеси NaClO_4 образуется нерастворимый продукт (38) с неизвестным ранее сочетанием циклов:



Тиоэфиры (7, 8) при взаимодействии с Br_2 образуют гидробромиды (39, 40) в виде смеси (E, Z)-изомеров, которые при действии NaHCO_3 превращаются в свободные основания (41, 42):

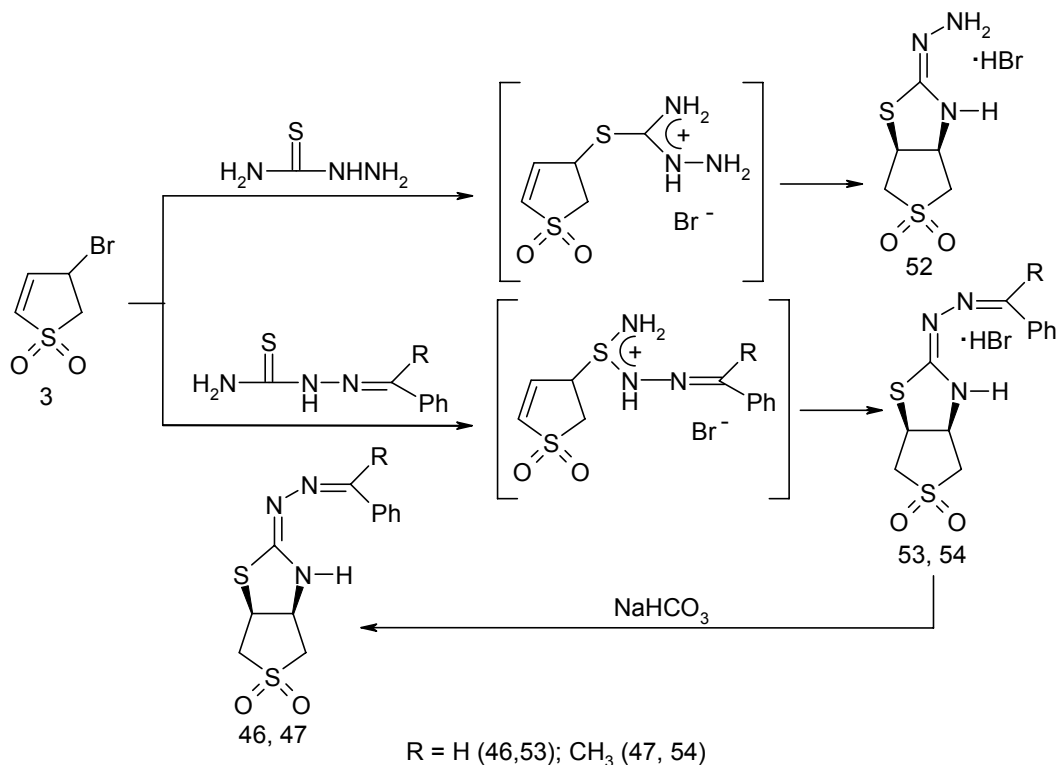


Установлено, что вещества (43-47) при действии на них оснований превращаются в бициклические 2-тионимидазолидины (48-51):



Эта перегруппировка объясняется общепринятым для производных тиолан-1,1-диоксида механизмом элиминирования-Е₁сВ заместителей. На 1-м этапе происходит отрыв H^+ от активированной метиленовой группы при взаимодействии субстрата с системой основание-растворитель. Далее карбанион стабилизируется за счет расщепления тиазолидинового цикла по С-С-связи, реакционный центр переносится на атом N и в результате последующей внутримолекулярной циклизации образуются транс-конденсированные бициклические соединения.

Сульфоны (43-47) были получены взаимодействием 4-бром-2-тиолен-1,1-диоксида (3) с тиосемикарбазонами:



Гидробромиды (53, 54) легко превращаются в свободные основания (46, 47). Сульфон (52) с NaHCO₃ не взаимодействует, а в сильнощелочной среде осмоляется. Диазин (47) выделен в виде смеси (E, Z)-изомеров.

Среди синтезированных азотпроизводных тиолан- и тиолен-1,1-диоксида найдены вещества с высокой физиологической активностью (агрегация тромбоцитов), а также регуляторы роста растений.

1. S. Yamada, H. Takayama. *Yuki Josei Kagaku Kyokaishi*, **46**, № 9, 893-908 (1988).
2. Chou, Ta Shue; Chon, Shang Shing P. *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, **39**, № 6, 625-633 (1992).
3. А.Н. Касаткин, Ю.А. Прокопенко, А.М. Хабибов, Г.А. Толстиков. *Изв. РАН, сер. хим.*, № 2, 106-113 (1994).
4. Е.В. Полунин, А.П. Харчевников, А.Н. Кашин. *ЖОрХ.*, **31**, № 5, 775-778 (1995).
5. T.S. Chou, H.C. Chen. *Tetr. lett.*, **40**, № 5, 961-964 (1999).
6. R.A. Aitken, J.I.G. Cadogan, I. Gosney, C.M. Humphries, L.M. McLaughlin, S.J. Wyse. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1999, № 5, 605-614.
7. С.А. Казаков, О.А. Казанцев, К.В. Ширшин, С. М. Данов. *ЖПХ*, 72, № 7, 1233-1235 (1999).
8. П.И. Пархоменко *Катализ и нефтехимия*, № 4, 63-73 (2000).
9. F.Ellis, P.G.Sammes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part 1*, **1972**, № 22, 2866-2872.
10. Kazumasa OHBA, Kenji MORI, Takeshi KITAHARA, Seiichi KITAMURA, Masanao MATSUI. *Agr. Biol. Chem.* **38**, № 9, 1679-1683 (1974).

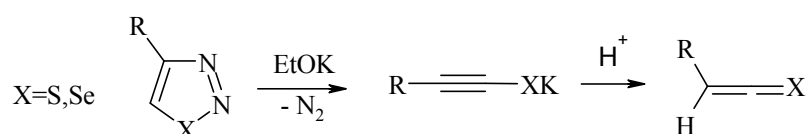
4-(орто-Гидроксиарил)-1,2,3-тиа- и селенадиазолы – потенциальные регуляторы роста растений. Синтез и реакционная способность

Петров М.Л.¹, Абрамов М.А.¹, Абрамова И.П.¹, Андросов Д.А.¹, Дехаен В.²

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт
198013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

²Лувенский университет, химический факультет
В-3001 Лувен(Хеверли), Селестиненлан 200F, Бельгия

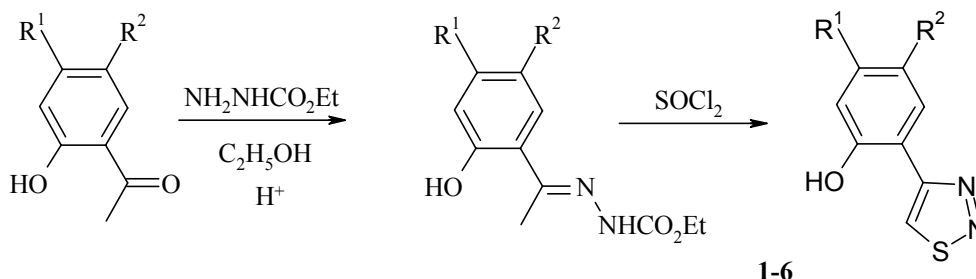
Обычно незамещенные в пятое положение 1,2,3-тиадиазолы и 1,2,3-селенадиазолы под действием сильных оснований, таких как этилат калия или бутиллитий, легко разлагаются с выделением азота и образованием алкintiолатов [1] и алкинселенолатов [2].



Данные ацетиленовые тиолаты и селенолаты широко используются в органическом синтезе для получения ацетиленовых сульфидов и селенидов, в реакциях циклоприсоединения или (после протонирования) применяются как источник очень реакционноспособных селенокетенов [1]. С другой стороны, 1,2,3-тиадиазолы и 1,2,3-селенадиазолы представляют интерес как биологически активные соединения [3,4]. Недавно на основе производных 1,2,3-бензотиадиазол-7-карбоновой кислоты был получен первый коммерческий продукт “Bion”[5], активирующий рост растений. На основе этих данных была исследована биологическая активность 4-(*para*-хлорфенил)-1,2,3-тиадиазола и его селенового аналога [6]. Малотоксичный тиадиазол ингибировал рост зародышей ячменя, а более токсичный селендиазол активировал развитие зародышей. Влияние данных гетероциклов на процессы прорастания и регенерации зародышей ячменя может быть объяснено их воздействием на систему, включающую широко распространенный трипептид глутатион и ферменты его обмена: глутатион-редуктазу и глутатион-пероксидазу. Последний фермент является селенозависимым ферментом, активность которого может изменяться под влиянием селеносодержащих соединений.

Продолжая исследования в области синтеза и реакционной способности 5-незамещенных 1,2,3-тиадиазолов и селенадиазолов, имеющих вторую функциональную группу, мы получили новые 4-(*ortho*-гидроксиарил)-1,2,3-тиа- и селенадиазолы. Реакция Хурда-Мори дает подход к синтезу 4-замещенных 1,2,3-тиадиазолов из метилкетонов через взаимодействие соответствующих этилкарбазонов или тозилгидразонов с хлористым тионилем [7]. Эта процедура была использована для получения 4-(*ortho*-гидроксиарил)-1,2,3-тиадиазолов **1-6** из соответствующих ацетофенонов с общим выходом 37-74%.

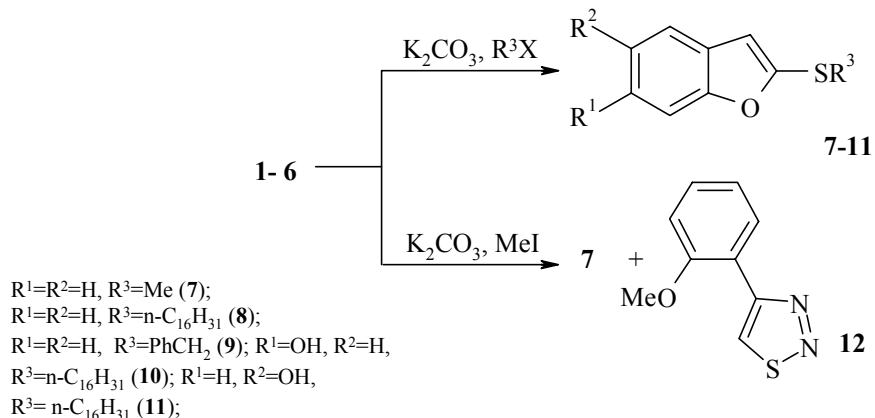
Схема 1



R¹=R²=H (**1**); R¹=OH, R²=H (**2**); R¹=H, R²=OH (**3**); R¹=Me, R²=H (**4**);
R¹=H, R²=Me (**5**); R¹=H, R²=OMe (**6**)

В результате катализируемого основанием (K_2CO_3) алкилирования 1,2,3-тиадиазолов **1-6** были выделены 2-бензофурантиольные производные **7-14**, образование которых было невозможно предсказать заранее.

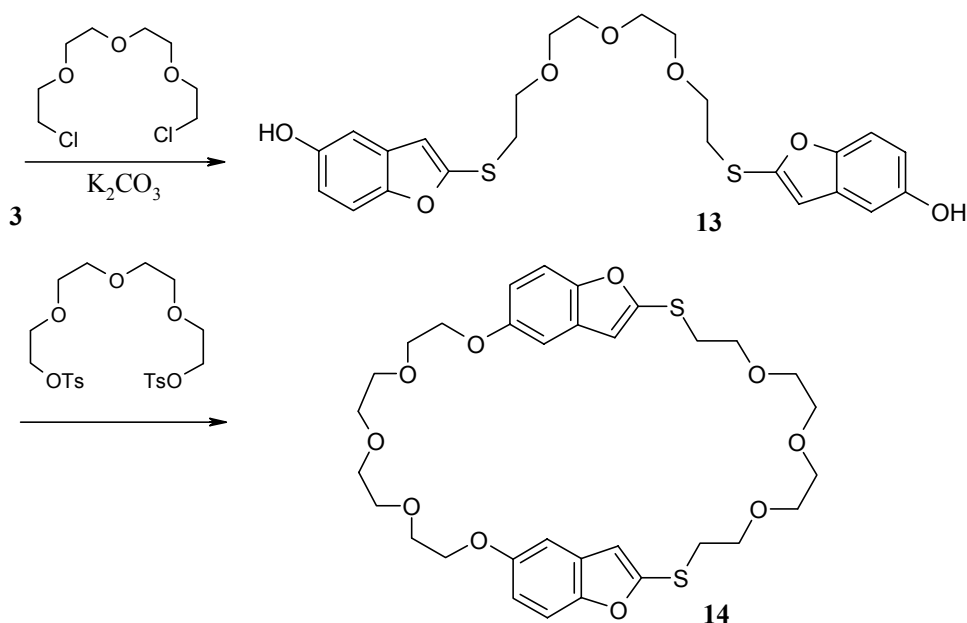
Схема 2



Чтобы получить с хорошим выходом (90%) метилтиольное производное **7**, необходимо провести реакцию разложения тиадиазола **1** до прибавления йодистого метила. Во всех других случаях алкилирующий реагент (бромистый бензил, 1-бромгексадекан) присутствовал *in situ*. Реакция тиадиазола **1** с намного более активным йодистым метилом при подобных условиях дает существенное количество О-алкилированного тиадиазола **12** (40%) и бензофурана **7** (56%).

Интересное приложение селективного алкилирования иллюстрируется схемой 3. 4-(2,5-Дигидроксифенил)-1,2,3-тиадиазол **3** был разложен и проалкилирован с 0.5 экв 1,11-дихлор-3,6,9-триоксаундеканом с образованием 1,11-бис(5-гидроксибензофуран-2-тио)-3,6,9-триоксаундекана **13** с выходом 72%.

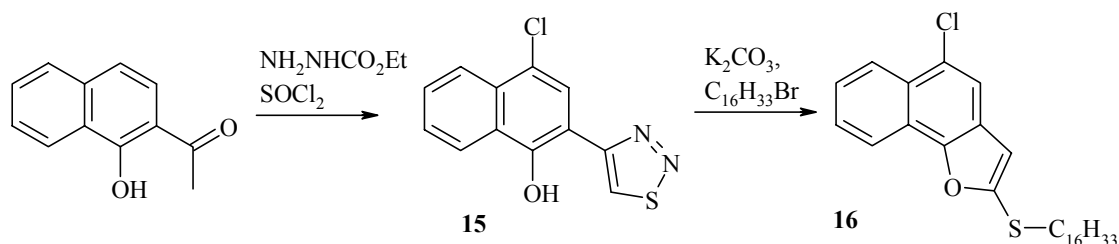
Схема 3



Далее с помощью реакции **13** с дитозилатом тетраэтиленгликоля был получен тиокраунэфир **14** с выходом 38%. Обычно для синтеза этого типа тиокраунэфиров необходимо защищать и снимать защиту фенольной группы.

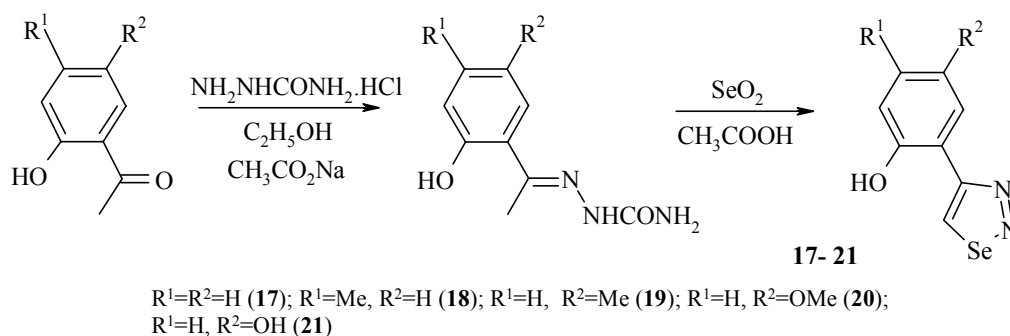
При обработке 2-ацетил-1-нафтола хлористым тионилем неожиданно был получен 4-(4-хлор-1-гидрокси-2нафтил)-1,2,3-тиадиазол **15**, вероятно, в результате хлорирования электроно-донорного цикла нафталина в условиях реакции Хурда-Мори. Взаимодействие тиадиазола **15** с карбонатом калия в присутствии 1-бромгексадекана приводит к 2-н-гекса-децилтио-5-хлор-нафто[2,3-а]фурану **16**.

Схема 4



В соответствии с методикой [8] были получены 4-(*орто*-гидроксиарил)-1,2,3-селенадиазолы **17-21** из семикарбазонов 2-гидроксиацетофенонов и двуокиси селена с выходом 50-75%.

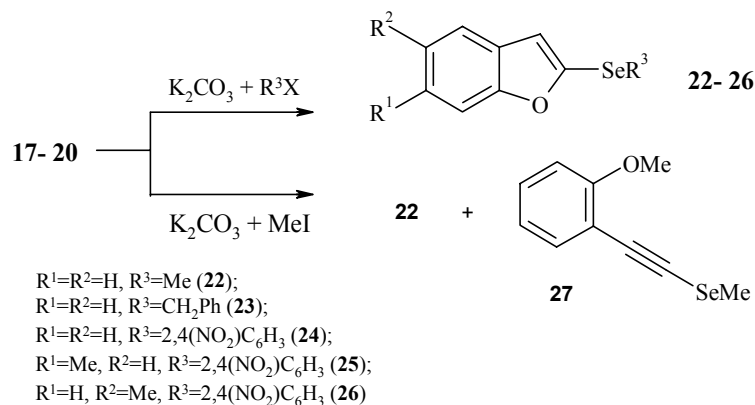
Схема 5



Выход селенадиазола **21** очень мал (2%). Поэтому пришлось использовать метильную защиту OH- группы, в результате чего выход селенадиазола **20** достиг 63%.

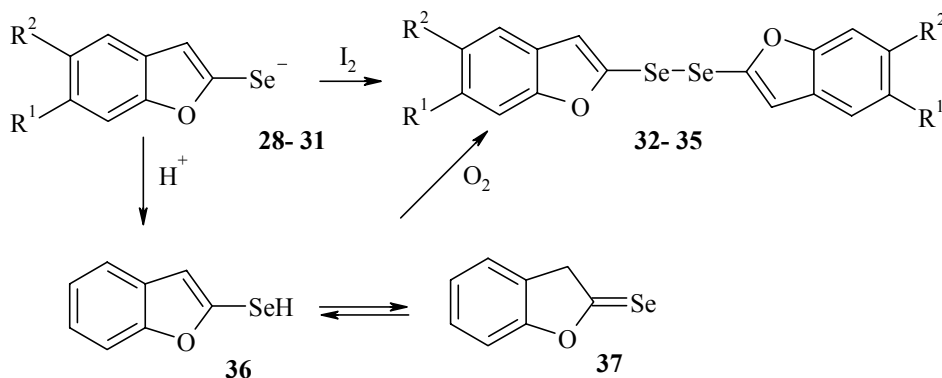
Подобно тиадиазолам **1-6** данные селенадиазолы легко разлагаются под действием карбоната калия. При обработке 4-(*орто*-гидроксифенил)-1,2,3-селенадиазола **17** двумя эквивалентами карбоната калия в присутствии избытка йодистого метила преимущественно образовывался этинилселенид **27** (выход 59%) наряду с небольшим количеством 2-метилселенобензофурана **22** (см. схему 6).

Схема 6



Во всех других случаях алкилирующий или арилирующий агент (бромистый бензил, 2,4-динитрохлорбензол) был добавлен после реакции разложения селенадиазолов **17-20** карбонатом калия. Подтверждает образование 2-селенолатбензофуранов **28-31** в процессе разложения селенадиазолов **17-22** окисление йодом, которое приводит к бис(2-бензофуранил)диселенидам **32-35** (см. схему 7).

Схема 7

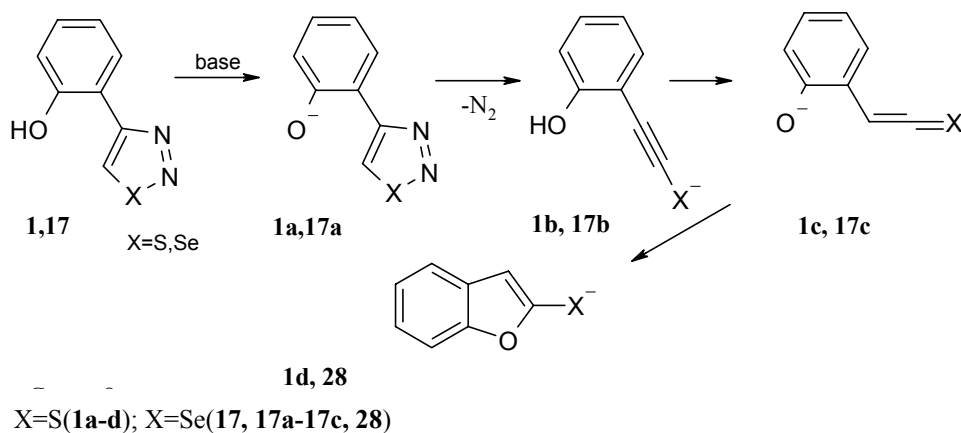


R¹=R²=H(**28**); R¹=Me, R²=H(**29**); R¹=H, R²=Me(**30**); R¹=H, R²=OMe(**31**); R¹=R²=H(**32**); R¹=Me, R²=H(**33**); R¹=H, R²=Me(**34**); R¹=H, R²=OMe(**35**)

Альтернативный способ синтеза диселенида **32** нейтрализацией селенолатного аниона **28** соляной кислотой и окисление полученной таутомерной смеси 2-енселенола **36** и 2-селона **37** кислородом воздуха приводит к диселениду **32**, но со значительно меньшим выходом (см. схему 7).

Методом ПМР в ДМСО-D₆ мы исследовали механизм реакции циклизации 1,2,3-тиадиазола **1** (см. схему 8) в присутствии 1 экв. тетрабутиламмоний гидроксида как основания. Получение 2-бензофурантиолята **1d** в результате данной реакции можно представить как многоступенчатый процесс: образование фенолята **1a** с последующим внутримолекулярным переносом заряда на гетероцикл, разложение аниона гетероцикла с выделением азота и образованием алкintiолята **1b** (как это обычно наблюдается для 5-незамещенных 1,2,3-тиадиазолов [1]). Далее внутримолекулярный перенос протона с образованием тиокетена **1c** и последующей внутримолекулярной циклизацией с участием OH-группы и тиокетенового фрагмента. Промежуточные соединения **1a**, **1b**, **1d** были обнаружены методом ПМР [9]. С другой стороны, в случае селенадиазола **17** только образование 2-бензофуранселенолата **28** отчетливо наблюдается с помощью ПМР-спектроскопии.

Схема 8



Образование ацетиленового селенида **27** в результате реакции 4-(*орто*-гидроксифенил)-1,2,3-селенадиазола **17** с двумя эквивалентами карбоната калия в присутствии избытка йодистого метила является химическим доказательством наличия промежуточного алкинселенолата **17b** [10] (см. схему 6).

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 00-03-32740).

1. М.Л. Петров, А.А. Петров, *Усп. хим.*, **61**, 2, 245-266 (1987).
2. В.З. Лайшев, М.Л. Петров, А.А. Петров, *ЖОрХ*, **18**, 3, 514-519 (1982).
3. S. El-Bahaie, B.E. Bayomy, *Rev. rom. chem.*, **36**, 1-3, 209-213 (1991).
4. P. Stanetty, M. Kremslehner, M. Muller, *J. Heterocyclic Chem.*, **33**, 6, 1759-1763 (1996).
5. R. Schurter, W. Kunz, R. Nyfelter, Eur. Pat. Appl. EP 0.313.512A2, 1990; Chem. Abstr. **1990**, 112, 17750a.
6. Л.Л. Петрова, Л.В. Труфанова, М.Л. Петров, М.А. Абрамов, Н.И. Змитрович, Н.А. Терентьева, *Хим. фарм. журн.*, **28**, 2, 19-22 (1994).
7. C.D. Hurd, R.I. Mori, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 20, 5359-5364 (1955).
8. I. Lalezari, A. Shaffice, M. Yalpani, *J. Org. Chem.*, **36**, 19, 2836-2838 (1971).
9. B. D'hooge, S. Smeets, S. Toppet, W. Dehaen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1753-1754(1997).
10. M.L. Petrov, M.A. Abramov, W. Dehaen, S. Toppet, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3903-3904(1999).

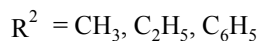
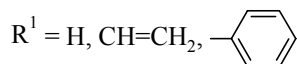
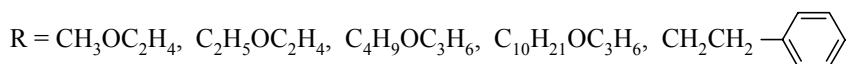
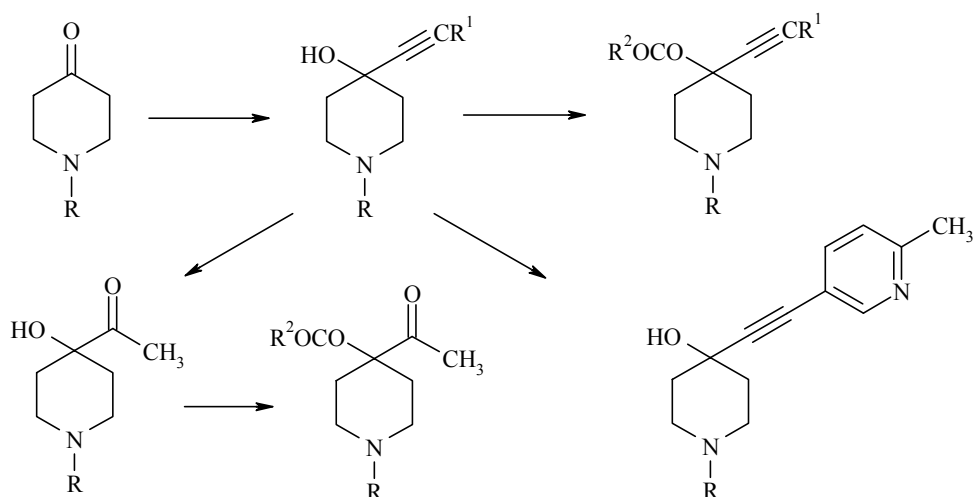
Направленный синтез новых фармакологически активных веществ в ряду производных 4-этинил-4-гидроксипиперидина

Пралиев К.Д., Ю В.К., Поплавская И.А.

Институт химических наук им. А.Б. Бектурова Республики Казахстан
480100, Алматы, ул. Ч. Уалиханова, 106

Настоящее сообщение посвящено разработке методов синтеза некоторых ацетилен-содержащих пиперидинов и их производных с потенциальной фармакологической активностью. Кроме того, будут приведены примеры выявленных закономерностей влияния некоторых структурных фрагментов на активность хлористоводородных солей 1-(2-метоксиэтил-, 2-этоксиэтил-, 3-н.-бутоксипропил-, 3-н.-децилоксипропил-, 2-фенилэтил-)4-(C $\equiv$ CH, C $\equiv$ CCN = CH₂, C $\equiv$ CPh)-4-(ацет-, пропионил- и бензоил-)оксипиперидинов [1-3].

Реакция 1-(2-метоксиэтил-, 2-этоксиэтил-, 3-н.-бутоксипропил-, 3-н.-децилоксипропил-, 2-фенилэтил-)4-оксипиперидинов с ацетиленом проведена в жидком аммиаке, а с винил-ацетиленом и фенилацетиленом в диоксане в присутствии порошкообразного технического KOH. При этом были получены соответствующие этинил-, винилэтинил-, фенилэтинил-пиперидолы-4 с выходом 80-98%.



Этерификация 1-(алкоксиалкил- и фенилэтил-)4-(этинил-, винилэтинил-, фенилэтинил-)4-гидрокси-пиперидинов смесью уксусного ангидрида и хлористого ацетила, смесью пропионового ангидрида и хлористого пропионила и хлористым бензоилом приводит с хорошими выходами к их соответствующим уксусным, пропионовым и бензойным эфирам в виде хлористоводородных солей.

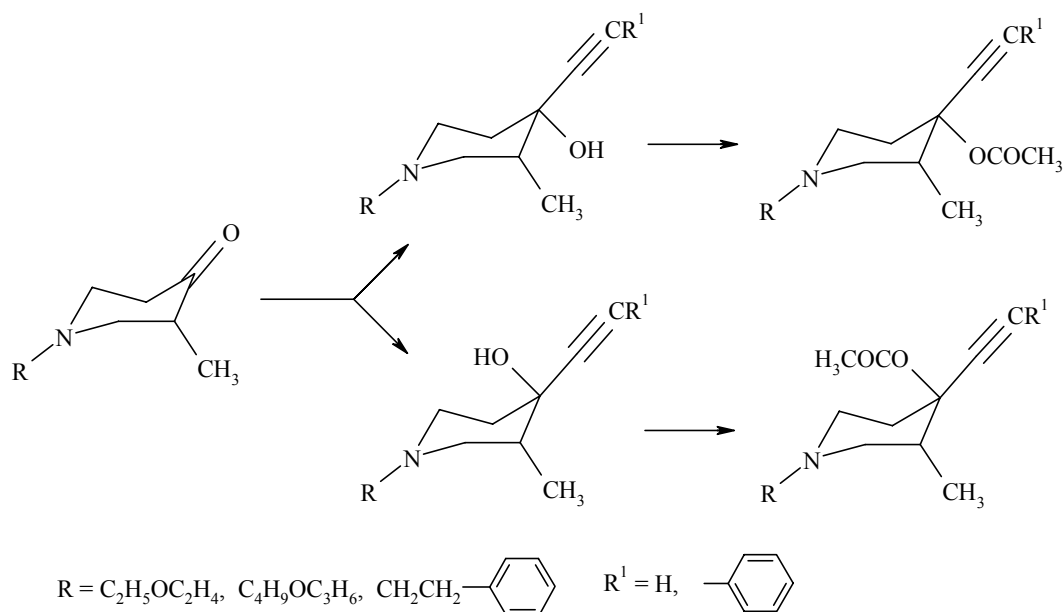
С целью изучения влияния ацетильной группы при атоме C_4 на фармакологическую активность разработан способ получения соответствующих кетопиперидолов на основе ацетиленовых спиртов, который заключается в гидратации этинилпиперидолов в условиях реакции Кучерова. Ацилирование кетоспиртов проводилось по общепринятой методике, и были получены с хорошими выходами соответствующие гидрохлориды их ацетатов, пропионатов и бензоатов.

ИК-спектры синтезированных веществ являются характеристичными и полностью подтверждают их строение. Так, 4-этинилпиперидолы-4 имеют узкую полосу поглощения $\equiv C-H$ -связи средней интенсивности в области $3150-3300\text{ см}^{-1}$, связь $C\equiv C$ представлена полосой низкой интенсивности при $2115-2180\text{ см}^{-1}$. В спектрах некоторых винил- и фенилацетиленовых спиртов также проявляется слабая полоса поглощения тройной связи при $2120-2130\text{ см}^{-1}$. Для ОН-группы характерна полоса поглощения при $3600-3680\text{ см}^{-1}$. 4-Ацетилпиперидолы-4 помимо полосы ОН-группы в области $3400-3600\text{ см}^{-1}$ имеют сильную полосу поглощения СО-группы ацетильного заместителя при $1720-1700\text{ см}^{-1}$. Самая интенсивная полоса синтезированных сложных эфиров пиперидолов приписана сложнэфирной СО-группе в области $1720-1765\text{ см}^{-1}$.

В развитие вышеописанных исследований и с целью выяснения влияния замещенного пиридинного кольца на обезболивающее действие препаратов синтезированы 1-(2-этоксипропил-, 3-н.-бутоксипропил-, 2-фенилэтил-)-4-/(2-метилпиридил-5)этинил-/4-гидроксипиперидины. Эти соединения являются модифицированными структурными аналогами 1-(2-этоксипропил-, 3-н.-бутоксипропил-, 2-фенилэтил-)-4-фенилэтинил-4-гидроксипиперидинов и отличается от последних одним из заместителей (2-метилпиридинная группа вместо фенильной). Мы исходили из того, что введение тройной связи в молекулу 4-фенилпиперидиновых анальгетиков, как правило, приводит к уменьшению токсичности препаратов. Кроме того, в 1985 г. был запатентован ряд веществ, имеющих в своем составе пиперидиновый и пиридиновый циклы, которые связывались между собой простой эфирной, тиоэфирной или аминной группами, или фрагментом, содержащим тройную связь. Среди этих веществ были обнаружены эффективные анальгетики ненаркотического действия. N-Замещенные-4-/(2-метилпиридил-5)этинил-/4-гидроксипиперидины получают конденсацией 2-метил-5-этинилпиридина с соответствующими 4-оксопиперидинами в диоксане в присутствии порошкообразного КОН.

Получить сложные эфиры и гидрохлориды аминспиртов в различных условиях нам не удалось, по-видимому, из-за легкой их дегидратации в соответствующие тетрагидропиридины, а последние также не удалось идентифицировать из-за их быстрого осмоления. В пользу высказанного предположения говорит тот факт, что в спиртах, согласно основным принципам конформационного анализа, объемистый пиридилэтинильный заместитель у атома C_4 занимает экваториальное, а ОН-группа - аксиальное положение, вследствие чего происходит быстрое транс-диаксиальное элиминирование ОН-группы, т.е. дегидратация.

В случае введения метила вместо атома Н в положение C_3 пиперидинового цикла в ряду 4-фенилпиперидиновых анальгетиков усиливает обезболивающее действие по сравнению с безметильным гомологом. Кроме того, наличие еще одного асимметрического центра в молекуле С-монозамещенного пиперидина предполагает появление стереоизомерии. Пространственная ориентация заместителей при атомах C_3 и C_4 , в свою очередь, оказывает большое влияние на биологическую активность эпимеров. В этой связи большое значение приобретают стереохимические исследования, направленные на установление стереонаправленности присоединения ацетиленов к карбонильной группе различных N-замещенных 3-метил-4-пиперидинов. В результате этих исследований установлено, что присоединение ацетилена и фенилацетилена к СО-группе названных выше 4-оксопиперидинов протекает стереонаправленно с существенным преобладанием стереоизомера соответствующего спирта с аксиальной этинильной и фенилэтинильной группой.



Ацетилированием индивидуальных стереоизомерных 1-(2-этоксиэтил-, 3-н-бутоксипропил-, 2-фенилэтил-)3-метил-4-(этинил-, фенилэтинил-)пиперидолов-4 с хорошими выходами получены гидрохлориды уксусных эфиров соответствующих аминоспиртов. Для установления пространственного строения эпимерных ацетиленовых и фенилацетиленовых спиртов и их ацетатов использованы методы ИК- и ^{13}C ЯМР-спектроскопии. Отнесение сигналов атомов C осуществляли по спектрам монорезонанса ЯМР ^{13}C исходя из ожидаемой формы и ширины отдельных компонент мультиплетов. Определение ориентации заместителей при атоме C_4 пиперидинового цикла проводили по спектрам без развязки от протонов на основании ширины сигнала от ацетиленового атома C, связанного с атомом C_4 . Исходя из известной зависимости Карплуса для вицинальных констант от величины двугранного угла, можно предположить, что ширина сигнала вышеуказанного атома углерода $-C\equiv$ при аксиальной ориентации этинильного или фенилэтинильного заместителя будет на 6-7 Гц больше, чем при экваториальной. Проведенный анализ сигнала от атома $-C\equiv$ показал, что в случае спиртов (А) ширина его составляет 12-14 Гц, а для их эпимеров (В) - 6-7 Гц. Подтверждением аксиальной ориентации этинильной или фенилэтинильной группы в спиртах (А) является сдвиг сигнала атома $-C\equiv$ в сильное поле по сравнению с сигналом аналогичного атома C в его эпимере (В). Для 2-го атома C при тройной связи наблюдается обратная зависимость в значениях химических сдвигов. Ширина отдельных компонент квартета метильной группы при атоме C_3 пиперидинового цикла в эпимерных парах синтезированных спиртов составляет 6 Гц, что свидетельствует о ее экваториальной ориентации.

Нами установлена определенная взаимосвязь структуры производных пиперидина с местноанестезирующей активностью, и прежде всего влияние длины радикала у атома азота пиперидинового цикла (метоксиэтильный – этоксиэтильный – буюксипропильный – децилокси-пропильный), природы заместителя у атома C_4 ($C\equiv CH$, $C\equiv CCH=CH_2$, $C\equiv CPh$ или CH_3CO) и типа ацильного остатка ($OCOCH_3$, $OCOC_2H_5$ или $OCOPh$).

Синтезированные гидрохлориды сложных эфиров 1-алкоксиалкил-4-гидрокси-пиперидинов в той или иной степени вызывали местную анестезию. При этом выявленная ранее закономерность о влиянии природы ацильного остатка полностью подтвердилась и в случае других алкоксиалкильных триад: АЦЕТАТ - ПРОПИОНАТ - БЕНЗОАТ. Наиболее активными местными анестетиками оказались бензойные эфиры.

Для этинил- и винилэтинилсодержащих 4-бензоилоксипроизводных пиперидина в качестве оценочного ориентира нами были приняты продолжительность и индекс местноанестезирующего действия. Так, оказалось, что эти вещества превосходят эталонные препараты по показателям инфильтрационной анестезии. Выявлено, что эти препараты в 0,5%-ном растворе вызывают глубокую инфильтрационную анестезию, равную по силе тримекаину и превосходящую новокаин и лидокаин. Полная анестезия в этой концентрации более чем в 2,5-6,5 раза продолжительнее, чем у новокаина и лидокаина. Наиболее активными оказались хлористоводородные соли бензойных эфиров 4-этинил-4-гидроксипиперидинов с этоксиэтильным (Казкаин) и бутоксипропильным (НОВ-3) радикалами у атома азота пиперидинового цикла.

При этом четко прослеживается вполне определенная зависимость влияния природы радикала у атома азота: удлинение радикала у атома азота от метоксиэтильного к бутоксипропильному и замена этинильного фрагмента на винилэтинильный привело к значительному увеличению активности при инфильтрационной анестезии, а случае проводниковой анестезии наблюдалась обратная зависимость.

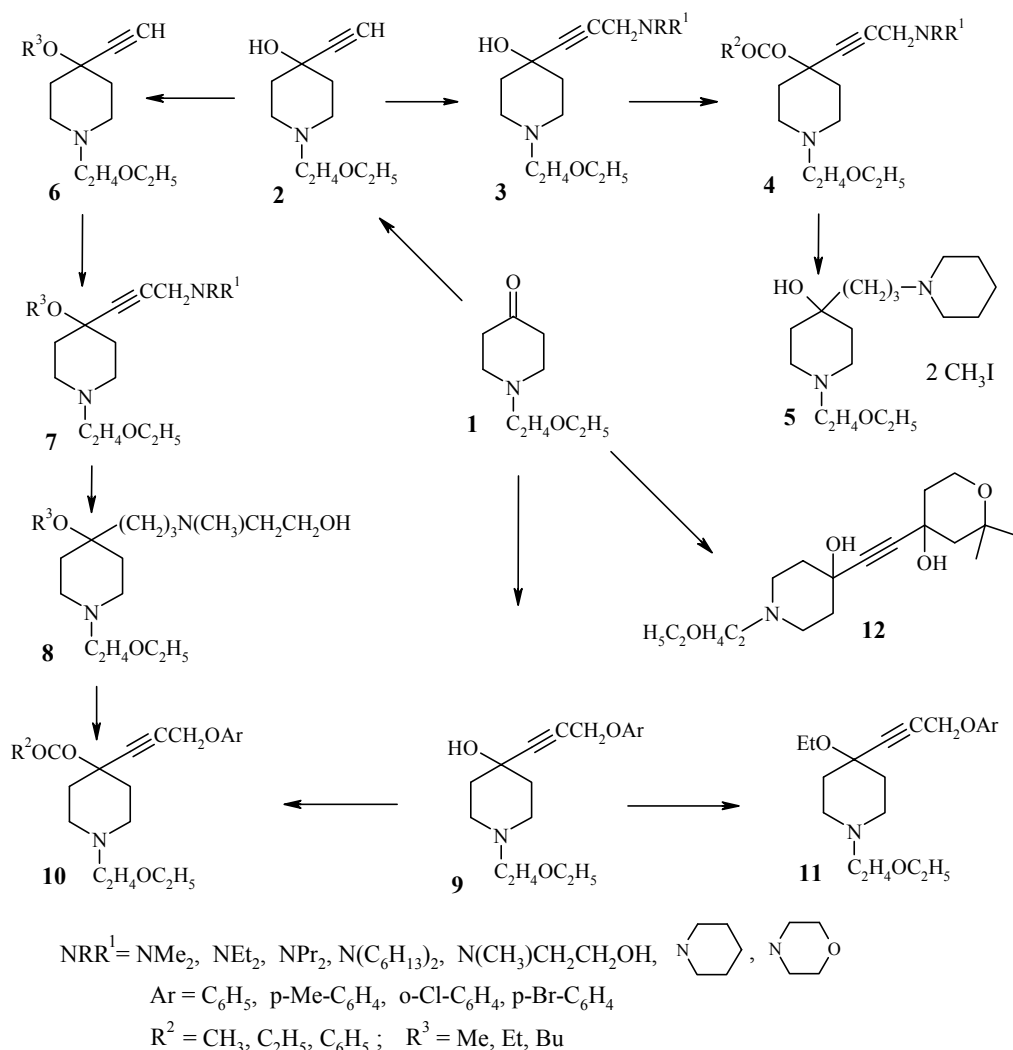
Низкая растворимость бензойных эфиров некоторых фенилацетиленовых пиперидолов в воде из-за наличия в молекуле 2-х или 3-х фенильных групп сделала невозможным исследование их анестезирующих свойств. Выраженную местноанестезирующую активность при инфильтрационной анестезии проявили ацетаты и пропионаты. Можно предположить, что наличие одной фенильной группы в молекуле (независимо от того, находится ли она в ацильном остатке или в другом фрагменте) является достаточным для того, чтобы 4,4-дизамещенные производные пиперидина обладали местноанестезирующей активностью. Стоит оговориться, что это заключение еще требует дополнительного экспериментального подтверждения.

Сложные эфиры продуктов реакции гидратации этинилпиперидолов-4 - кетолов также оказались активными анестетиками. Судя по показателю ЭК₅₀ этоксиэтильных пар пропионатов и бензоатов 4-этинилпиперидолов-4 и соответствующих им 4-ацетильных производных, эта химическая модификация привела к уменьшению инфильтрационной анестезии, в то время как в случае проводниковой анестезии наблюдается значительное увеличение активности. Синтезированные соединения, имеющие децилоксипропильный радикал, оказались неактивными.

Изученные вещества относятся к мало- и среднетоксичным соединениям (ЛД₅₀ колеблется от 200 до 1200 мг/кг при внутрибрюшинном введении мышам; при подкожном введении препараты, как правило, менее токсичны).

Таким образом, среди синтезированных соединений можно выделить примерно 10-15 препаратов как метоксиэтильного, этоксиэтильного, так и бутоксиэтильного рядов, которые значительно превосходили по эффективности обычно применяемые анестетики. Из этого ряда веществ КАЗКАИН [4,5], пройдя предклинические и клинические испытания 1-го этапа, получил рекомендации клиницистов на 2-ю стадию клинической оценки в качестве анестетика и антиаритмика. На выбор из всего многообразия синтезированных препаратов этого класса именно КАЗКАИНА значительно повлияла простота его синтеза, высокая эффективность по сравнению с применяемыми в медицине препаратами и низкая токсичность.

Высокая фармакологическая активность целого ряда соединений, полученных на основе 1-(2-этоксиэтил)-4-оксопиперидина (1) и 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидина (2), позволяла надеяться на выявление среди продуктов их трансформаций новых высокоактивных веществ. С целью получения таких веществ был исследован ряд синтетических превращений кетона (1) и пиперида (2) [6-9].



В условиях реакции аминотилирования синтезирована серия диалкиламинопропинилпиперидолов (3) и получены их сложные эфиры (4). Фармакологические испытания выявили среди аминопиперидолов (3) препараты, проявляющие высокую гипотензивную активность. Так, дигидрохлорид пиперидинопропинилпиперида (3, $\text{NRR}^1 = \text{пиперидил}$) обладает более длительным и более выраженным гипотензивным действием, чем используемый в медицинской практике нифедипин, а дийодметилат этого соединения показал высокую анальгетическую активность, превосходя трамал по продолжительности действия и глубине анальгезии.

Дийодметилат (5) продукта полного гидрирования пиперидинопропинилпиперида проявил мембраностабилизирующую и спазмолитическую активности. По спазмолитической активности он превосходит используемый в медицинской практике тавегил почти в 5 раз, а по бактерицидному действию сопоставим с фурациллином. Дигидрохлориды пропионата и бензоата морфолинопропинилпиперида (4, $\text{NRR}^1 = \text{морфолит}$) показали высокую антиаритмическую активность, значительно превосходя эталонные препараты (лидокаин и этмозин).

Поскольку липофильность соединений играет значительную роль в проявлении биологической активности, были разработаны условия получения простых эфиров (6) пиперида (2). Среди продуктов аминотилирования (7) этих эфиров также выявлены вещества с высокой фармакологической активностью. В частности, дималеат пиперидинопропинилпроизводного этилового эфира (7, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{NRR}^1 = \text{пиперидил}$) проявил высокую анальгетическую активность, в 3 раза превосходя трамал по глубине и длительности анальгетического действия при меньшей

(в 2,4 раза) токсичности. Из продуктов исчерпывающего гидрирования дималеат соединения (8, $R^3=Et$) обнаружил противоаллергическую и антибактериальную активности и может быть рекомендован (как и ряд других антигистаминных препаратов) в комплексе с пробиотиками для лечения колибактериозов сельскохозяйственных животных. Взаимодействием пиперидона (1) с арилоксипропинами в условиях реакции Фаворского получена серия арилоксипропинилпиперидолов (9). Из ацилпроизводных этих соединений ацетат и пропионат о-хлорфеноксипропинилпиперида (10, $Ar=o-ClC_6H_4$, $R^2=CH_3, C_2H_5$) обнаружили высокую анальгетическую активность.

Неожиданно высокую анальгетическую активность при меньшей (в 1,4 раза), чем у трамала, токсичности проявил продукт взаимодействия пиперидона (1) с 2,2-диметил-4-этинил-4-пиперидолом - гликоль (12). Это соединение, не содержащее в положении 4 пиперидинового цикла традиционных фармакофорных групп (сложноэфирной или ароматического заместителя), превосходило трамал в 2,3 раза по глубине и продолжительности полной анальгезии.

1. С.А. Тараков, К.Д. Пралиев, В.К. Ю, др. Патент РК 3135.Б.И. РК, № 1, (1996).
2. К.Д. Пралиев, В.К. Ю, С.А. Тараков, др. Патент РК 3142. Б.И. РК, № 1, (1996).
3. В.К. Ю, К.Д. Пралиев, Е.Е. Фомичева, др. Предпатент РК по заявке № 950432.1 (2000).
4. К.Д. Пралиев, Ж.И. Исин, В.К. Ю. Патент РФ 1704415 (1996). Патент РК 3139 (1996).
5. К.Д. Пралиев, В.К. Ю, В.П. Четвериков, др. Патент РК № 5751. Б.И. РК, № 1, (1998).
6. К.Д. Пралиев, К. Ботбаева, И.А. Поплавская, др. Предпатент РК 8645. Б.И. РК, № 3, (2000).
7. К.Д. Пралиев, М. Баймурзина, И.А. Поплавская, др. Предпатент РК 9513. Б.И. РК, № 10, (2000).
8. К.Д. Пралиев, К. Бажыкова, И.А. Поплавская, др. Предпатент РК 9625. Б.И. РК, № 11, (2000).

Моно- и димерные тропановые алкалоиды растений родов *Convolvulus*, *Datura*, *Mandragora* и их фармакологическая активность

Раззаков Н., Хужаев В., Арипова С.,
Вахабов А., Мирзаев Ю.

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан,
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77*

Растения, продуцирующие тропановые алкалоиды, издавна привлекали внимание химиков, так как высокая физиологическая активность этой группы оснований была общеизвестна. Благодаря своим ценным фармакологическим свойствам эти соединения уже нашли применение в практической медицине в качестве лекарственных препаратов.

Тропановые алкалоиды встречаются в растениях, относящихся к 14 родам семейства пасленовых. Растения этих семейств оказались интересными и в том отношении, что наряду с рядом мономерных алкалоидов нами впервые выделены из этих растений и "бимолекулярные" (димерные) основания.

Растения рода вьюнок - *Convolvulus* - широко распространены в растительном мире. Всего род вьюнок насчитывает не менее 180-190 видов, в том числе во флоре СНГ - свыше 30 видов, а в среднеазиатском регионе произрастает 18 видов этого растения, которые химически почти не были изучены [1].

Принимая во внимание тот факт, что алкалоидный состав растений может резко изменяться в зависимости от места произрастания, а также с целью более глубокого химического изучения среднеазиатских видов растений, содержащих тропановые алкалоиды, нами исследовано 18 видов растений родов *Convolvulus*, *Datura*, *Hyoscyamus*, *Mandragora* [2].

Были исследованы различные органы растений, с разных мест произрастания и в разные периоды вегетации. В результате этих работ выделено 28 алкалоидов, из которых 16 уже описаны в литературе, а 12 являются новыми соединениями, для которых нами установлено строение (см. таблицу).

Большинство из 18 изученных видов растений отличаются невысоким содержанием алкалоидов. Исключение составляют *C. subhirsutus*, *C. Krauseanus*, *C. erinacius*, которые являются типичными алкалоидоносами, содержат высокий процент оснований и служат богатым источником тропановых и пирролидиновых алкалоидов. Для указанных первых двух видов изучена динамика накопления алкалоидов. Общая сумма алкалоидов в надземной части *C. subhirsutus* по мере роста растения уменьшается, в корнях же возрастает и достигает в конце вегетации 4,3%. Качественный состав смеси оснований также меняется в зависимости от органа и фазы развития растения [3].

Тропановые алкалоиды охватывают довольно большое число оснований различной степени сложности, в основе которых лежит гетероциклический скелет тропана. В химическом отношении они представляют собой сложные эфиры аминоспиртов, которые этерифицированы как ароматическими, так и алифатическими кислотами. В изученных растениях обнаружены моно- и димерные (бимолекулярные) алкалоиды. Мономерные алкалоиды являются в основном сложными эфирами замещенного по атому N аминоспирта нортропина или 3,6-тропандиола и ароматических кислот (вератровой, ванилиновой, троповой или атроповой, тиглиновой и др.). Примерами могут служить алкалоид конфолин (замещен по N - формильная группа), конвозин (N-изопропил-конвольвин), конволицин (N-ацетоксиконвольвин), конволин (N-гидрокси-конвольвин), N-окись конволамина, конволидин (сложный эфир нортропина и ванилиновой кислоты) и конволацин (б-ацетоксиконволамин).

Таблица. Алкалоиды, выделенные из родов *Convolvulus*, *Datura*, *Hyoscyamus*, *Mandragora*

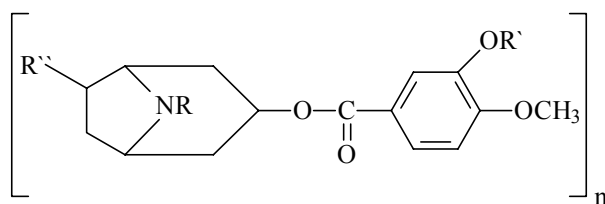
У2

№	Название	Брутто-формула	T _{пл} , °C	[α] _D (град)	Источник
1.	Конвольвин	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	114-115	±0	1,2,5 ^a
2.	Конволамин	C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	114-115	±0	1,2,5 ^a
3.	Филлальбин	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	209-210	±0	1,2 ^a
4.	Конволидин	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	214-215	±0	1,2 ^B
5.	Конфолин	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	140-141	±0	1 ^B
6.	Конволин	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅	184-185	±0	1,2 ^B
7.	Конвозин	C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	103-104	±0	1,2 ^B
8.	Конволицин	C ₁₈ H ₂₃ NO ₅	144-145	±0	1 ^B
9.	N-окись конволамина	C ₁₇ H ₂₃ NO ₅	118-119	±0	1 ^B
10.	Конволацин	C ₁₉ H ₂₅ NO ₆	144-145	±0	1 ^B
11.	Субхирзин	C ₃₃ H ₄₀ N ₂ O ₈	190-191	±0	1 ^B
12.	Конвольвидин	C ₃₄ H ₄₂ N ₂ O ₈	189-190	±0	1 ^B
13.	Кускгигрин	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O	185 (32 мм)	±0	3 ^B
14.	Гигрин	C ₈ H ₁₅ NO	92-94 (20мм)	-1,3	3,4 ^a
15.	Тропин	C ₈ H ₁₅ NO	63-64	±0	1 ^a ,2 ^a ,6 ^a ,7 ^a
16.	Псевдотропин	C ₈ H ₁₅ NO	108-109	±0	7 ^b
17.	3α-6β -тропандиол	C ₈ H ₁₅ NO ₂	212	-25	6 ^a ,7 ^a
18.	Осцин	C ₈ H ₁₃ NO ₂	110	±0	7 ^b
19.	(±)6β-тиглоилокси тропан-3,7-диол	C ₁₃ H ₂₁ NO ₄	157-159	±0	7 ^a ,10 ^b
20.	(-)-3α6β-дитиглоил- окситропан	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄	аморф	-21	7 ^a
21.	Гиосциамин	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃	109-110	-22	6 ^a ,7 ^a ,8 ^b ,9 ^a ,10 ^a
22.	Гиосцин	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	82-83	-28	6 ^a ,7 ^a ,8 ^b ,9 ^a ,10 ^a
23.	Апоатропин	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂	60-62	±0	6 ^a ,7 ^a
24.	Апогиосцин	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	79-80	±0	6 ^a ,7 ^a ,10 ^a
25.	α-белладоннин	C ₃₄ H ₄₂ N ₂ O ₄	129-130	±0	6 ^a
26.	β-белладоннин	C ₃₄ H ₄₂ N ₂ O ₄	аморф	±0	6 ^B
27.	α-скоподоннин	C ₃₄ H ₃₈ N ₂ O ₅	178-179	±0	7 ^a
28.	β-скоподоннин	C ₃₄ H ₃₈ N ₂ O ₅	190-191	±0	7 ^B

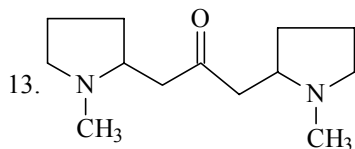
Примечание для столбца «Источник»:

1- *Convolvulus subhirsutus*; 2- *Convolvulus Kraeuanus*; 3- *Convolvulus erinacius*; 4- *Convolvulus hamadae*; 5- *Convolvulus pseudocanthabrica*; 6- *Datura stramonium*; 7- *Datura inoxia*; 8- *Hyoscyamus pusillus*; 9- *Hyoscyamus niger*; 10- *Mandragora turcomanica*; а) известный алкалоид; б) выделен впервые из данного вида; в) новый алкалоид.

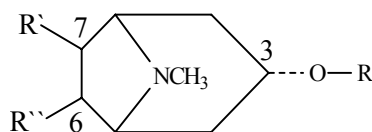
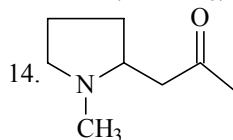
Строение тропановых алкалоидов:
(номер алкалоида соответствует его номеру в таблице)



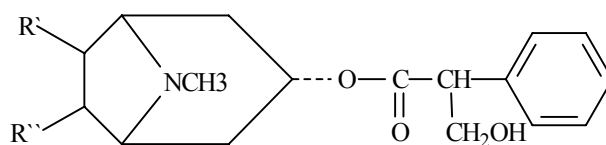
1. $R=H$; $R'=CH_3$; $R''=H$; $n=1$;
2. $R=CH_3$; $R'=CH_3$; $R''=H$; $n=1$;
3. $R=CH_3$; $R'=H$; $R''=H$; $n=1$;
4. $R=H$; $R'=H$; $R''=H$; $n=1$;
5. $R=COH$; $R'=CH_3$; $R''=H$; $n=1$;
6. $R=OH$; $R'=CH_3$; $R''=H$; $n=1$;



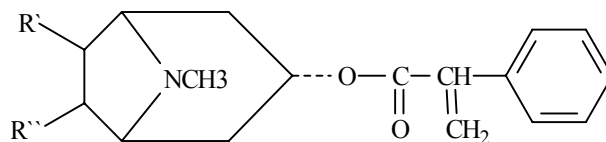
7. $R=CH(CH_3)_2$; $R'=CH_3$; $R''=H$; $n=1$;
8. $R=COCH_3$; $R'=CH_3$; $R''=H$; $n=1$;
9. $R=O$; $R'=CH_3$; $R''=H$; $n=1$;
10. $R=CH_3$; $R'=CH_3$; $R''=CH_3CO$; $n=1$;
11. $R=CH_2$; $R'=CH_3$; $R''=H$; $n=2$;
12. $R=CO$; $R'=CH_3$; $R''=H$; $n=2$;



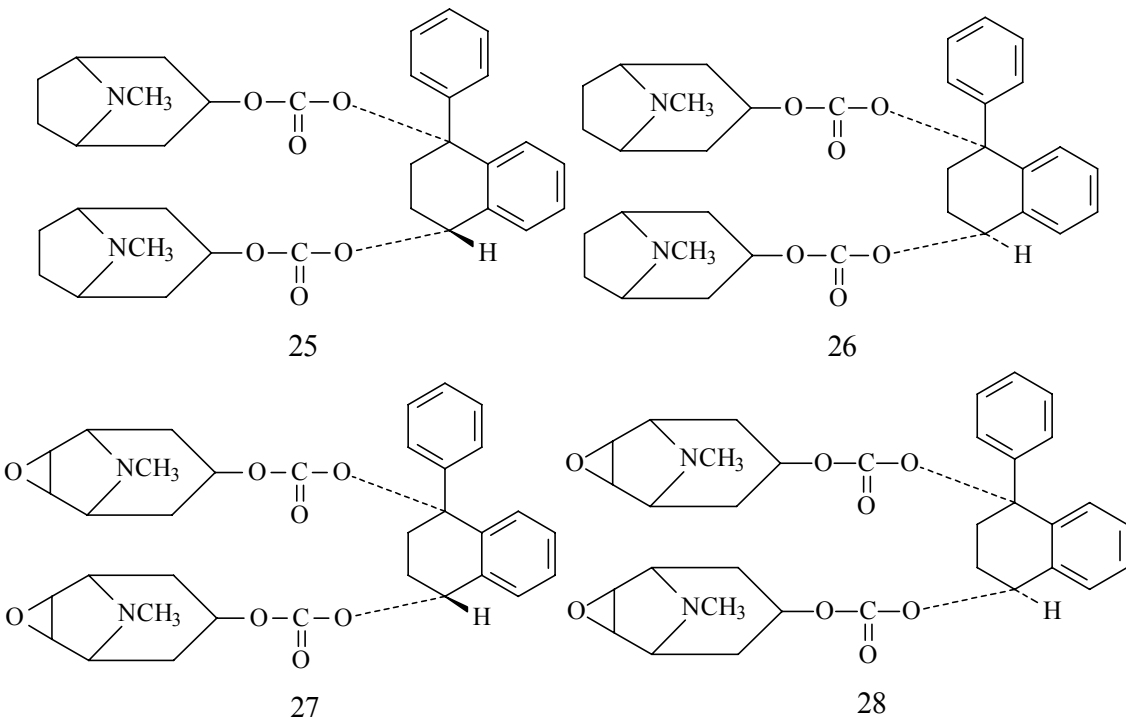
15. $R=R'=R''=H$;
16. $R=R'=R''=H$; (изомер по 15 C-3);
17. $R=R''=H$; $R'=OH$;
18. $R'=H$; $C_3-C_6=O$;
19. $R=H$; $R''=OH$; $R'=CH_3-CH=C(CH_3)CO-$;
20. $R=R'=CH_3-CH=C(CH_3)CO-$; $R''=H$;



21. $R=R'=H$;
22. $R-R'=O$ - (эпокси);



23. $R=R'=H$;
24. $R-R'=O$ - (эпокси);



Димерные же тропановые алкалоиды - это небольшая группа природных соединений, структурную основу которых составляют 2 тропановых ядра и 1 или 2 фрагмента чаще всего двухосновной кислоты [5]. Следует отметить, что определенный тип димерных тропановых алкалоидов характерен для определенных видов растений. Общим структурным элементом алкалоидов этого типа является ядро тропана, моно-, ди- или тризамещенное в положениях C-3, C-6 или C-7 или по атому N.

Основной метод установления строения данных алкалоидов сводится к гидролитическому расщеплению оснований с последующим выделением и идентификацией продуктов распада из кислотной и аминокислотной частей гидролизата. Из рассматриваемой группы алкалоидов можно выделить тип бимолекулярных оснований, у которых связь между мономерами осуществляется путем этерификации двух остатков аминокислот COOH -группами двухосновных кислот. В качестве примера приводим 4 алкалоида, выделенных нами из *Datura innoxia*, *Datura stramonium* (сем. пасленовых) - это α -белладоннин, β -белладоннин, α -скоподоннин и β -скоподоннин (изомеры по центру С-4), представляющие собой сложные эфиры аминокислоты тропина или скопина и α - или β -изатроповой кислот. Гидролитическое расщепление этих алкалоидов приводит к соответствующему мономерному основанию - аминокислоте, замещенному в положениях 3-С, С-6, С-7 и известной кислоте, идентификация которых не представляет затруднений.

Выделены также алкалоиды, у которых соединение мономеров происходит за счет образования связи между атомами N гетероциклического ядра двух молекул нортропина [5] посредством фрагментов $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $\text{C}=\text{O}$. Так, в случае алкалоидов субхирзина и конвольвидина гидролиз не приводит к образованию мономерного аминспирта. Здесь мы наблюдаем образование 2-х эквивалентов кислоты и димерного аминспирта, строение которого доказывается химическими и спектроскопическими методами. При гидролизе субхирзина получается 2 эквивалента вератровой кислоты и аминспирт, который состоит из 2-х симметричных половин нортропина, связанных через $\text{C}=\text{O}$.

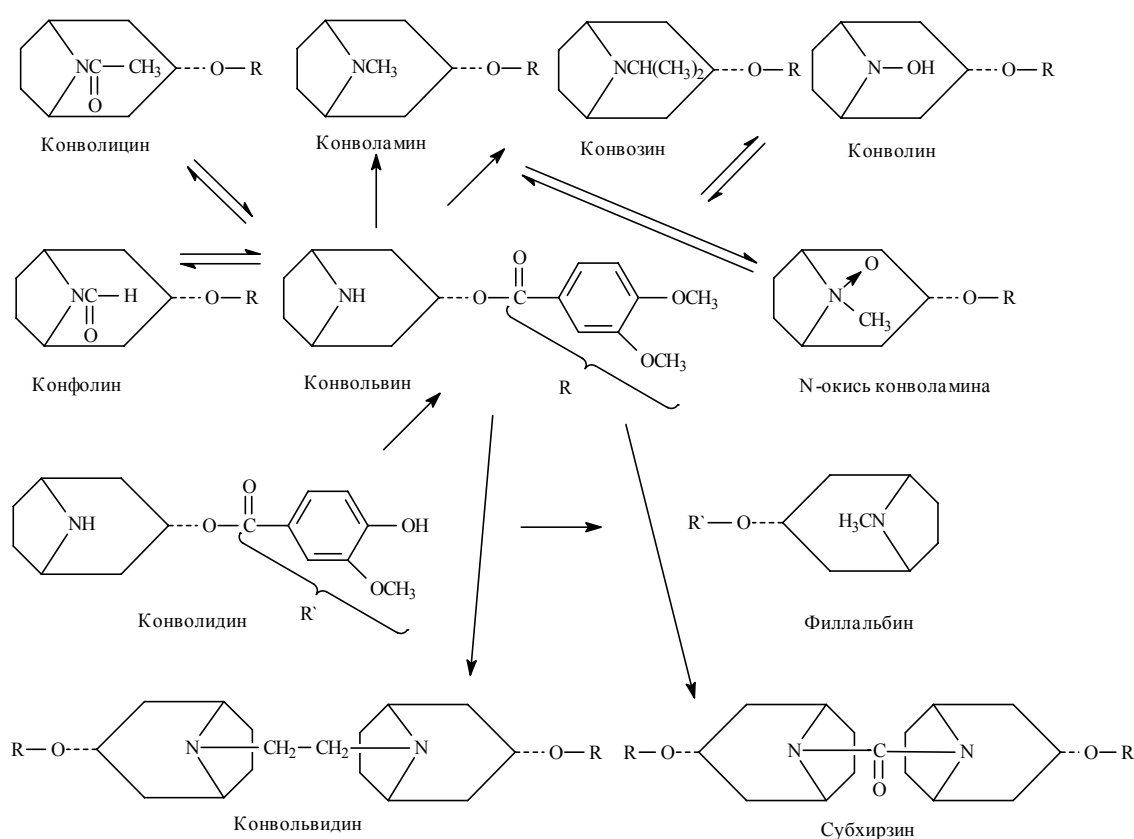
Конвольвидин в отличие от субхирзина состоит из 2-х половин конвольвина, связь между которыми осуществляется посредством $-CH_2-CH_2-$ фрагмента. Следует отметить, что алкалоиды растений семейства *выюнкковых* являются сложными эфирами вератровой и ванилиновой кислот и аминспирта нортропина, замещенного в основном по атому N (как в моно-, так и в димерах). Это,

по-видимому, может служить хемотаксономическим признаком и определяет индивидуальность вида.

Тропановые алкалоиды, выделенные из растений семейства вьюнковых, близки друг к другу по строению, и путем несложных операций была возможность произвести взаимные превращения и переходы между ними, что мы и осуществили [6] (см. схему 1). Эти легко осуществляемые в лабораторных условиях взаимные переходы между алкалоидами позволяют предположить, что подобные взаимопревращения, по всей вероятности, осуществляются и в самом растительном организме на определенной стадии физиологического развития.

Схема 1

Взаимные превращения алкалоидов рода *Convolvulus*



Фармакологические свойства выделенных нами тропановых алкалоидов изучались в отделе фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ АН РУз под руководством профессора д. м. н. Вахабова А. и к. м. н. Мирзаева Ю.

Фармакологическое исследование алкалоидов с «третичным» атомом азота (6-ОН-гиосциамин, α- или β-белладоннины) показало наличие у них М-холинолитической активности. Производные этих алкалоидов с «четвертичным» атомом азота обладали периферическим Н-холинолитическим свойством. В связи с этим были изучены 14 четвертичных производных α- и β-белладоннинов и α- и β-скопидоннинов. Установлено, что этим соединениям присуще миорелаксантное действие. Среди изученных веществ найдены перспективные в практическом отношении производные. Предварительные клинические испытания соответствовали экспериментальным данным.

С целью выяснения зависимости биологической активности алкалоидов конвольвина и атропина от их химической структуры проведен сравнительный анализ свойств этих соединений в

некоторых нейро- и психофармакологических тестах. Установлено, что конвольвин блокирует м-рецепторы сердца и кишки и повышает чувствительность м-рецепторов слюнной железы и ц. н. с., в то время как атропин блокирует все указанные м-рецепторы; у конвольвина выявлены признаки седативных и ноотропных свойств.

1. *Флора СССР*. М. 1953, Т.19, с. 6
2. Арипова С.Ф. Диссертация доктора химических наук. 1991, с. 126-143
3. Арипова С.Ф., Шарова Е.Г., Юнусов С.Ю., Джаббаров А. *Химия природ, соедин.*, 1983, с. 215-216.
4. Арипова С.Ф., Юнусов С.Ю. *Химия природ, соедин.*, 1979, с. 527-529.
5. Арипова С.Ф., Юнусов С.Ю. *Химия природ, соедин.*, 1991, с. 447-455.
6. Арипова С.Ф. В кн.: *Итоги исследования алкалоидоносных растений*. Ташкент, Фан, 1993, с. 279-293.
7. Мирзаев Ю.Р., Арипова С.Ф. *Химия природ, соедин.*, 1998, с. 75.

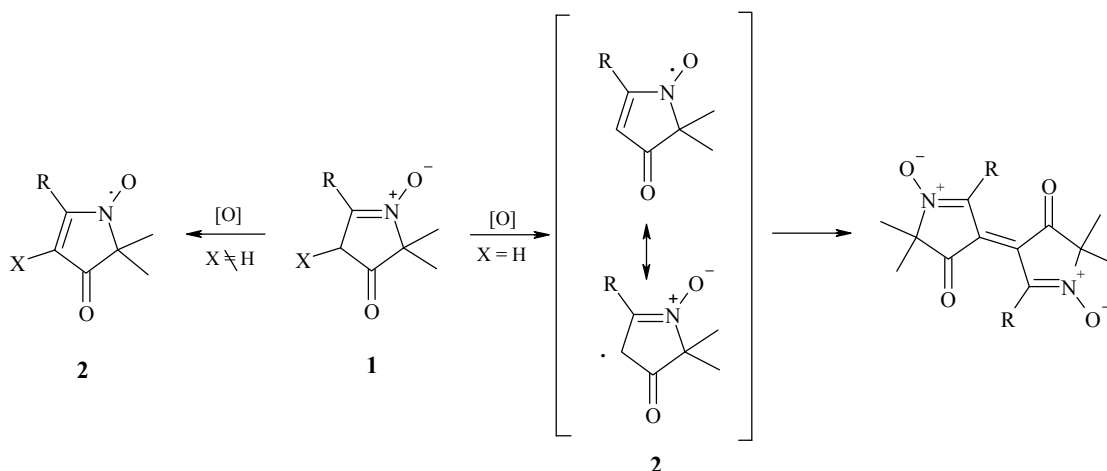
Реакция нуклеофильного замещения в ряду галоидзамещенных енаминокетонов и енгидроксиламинокетонов – производных имидазолидина и пирролина

Резников В.А.¹, Рощупкина Г.И.²

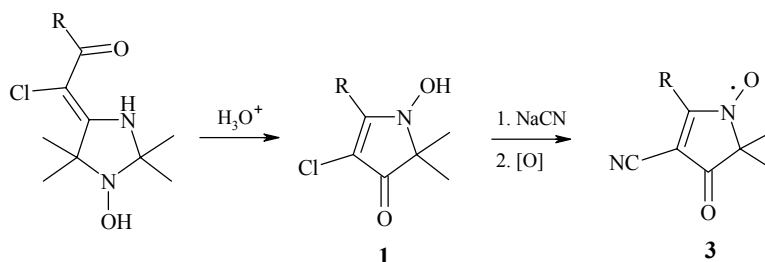
¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

²Новосибирский государственный университет
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

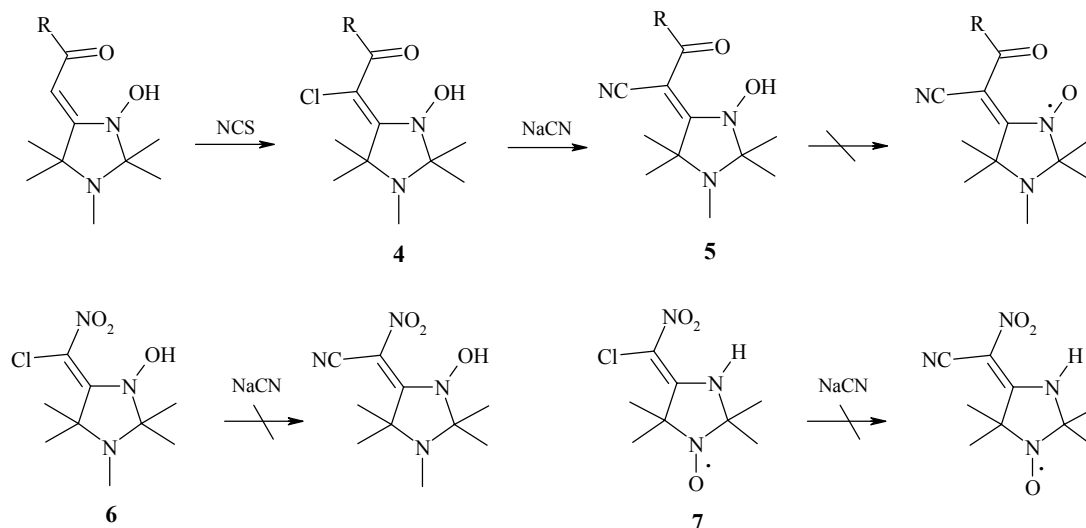
Известно, что пирролины **1** ($X = H$) легко окисляются в димеры. Реакция протекает через стадию образования лабильного радикала **2** и обусловливается возможностью существования исходных соединений в енгидроксиламинной таутомерной форме. Наличие заместителя (**1**, $X = CH_3, Cl$) хотя и препятствует димеризации, однако не обеспечивает устойчивости радикалов типа **2**. Можно было полагать, что введение в это положение электроноакцепторного заместителя позволит синтезировать стабильные винилнитроксильные радикалы. В связи с этим было проведено замещение атома хлора в составе молекулы пирролина **1** ($X = Cl$) на цианогруппу. Последующее окисление полученных цианопроизводных действительно приводит к первым представителям стабильных винилнитроксильных радикалов **3**.



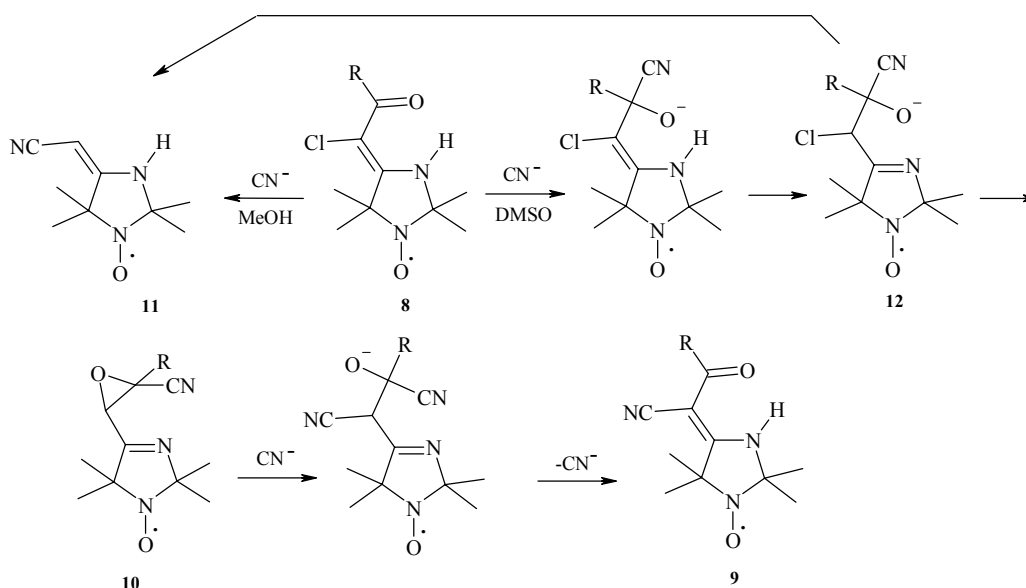
Нуклеофильное замещение галогена у кратной связи, как известно, обычно происходит по механизму присоединения-отщепления, для реализации которого необходимо наличие электроноакцепторного заместителя в β -положении. В этой связи легкость протекания нуклеофильного замещения в соединениях **1** является весьма необычной, если учесть, что они существуют в сопряженной енгидроксиламинной таутомерной форме.



Изучая данную реакцию замещения, мы вовлекли в нее экзоциклические оксонитроны **4**. При этом было показано, что при взаимодействии **4** с NaCN происходит образование нитрилов **5**, устойчивых к окислению. В отличие от них структурно подобные хлорзамещенные β-нитро-нитрон **6** и нитроенамин **7** в реакцию с цианидом не вступают.

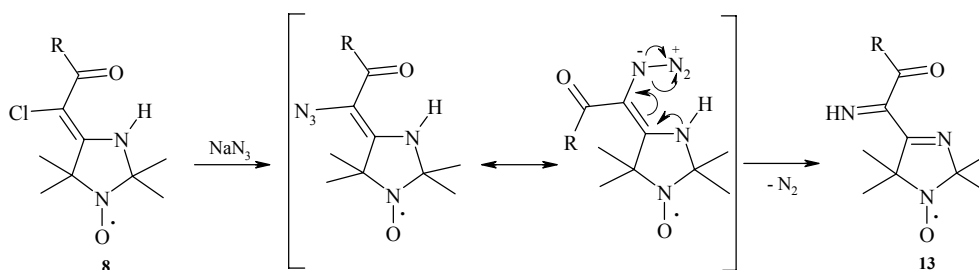


Изучение взаимодействия хлорзамещенных енаминокетонов **8** с NaCN, в результате которого образуются нитрилы **9**, отчасти объяснило данный факт. Дело в том, что в ряде случаев в качестве продуктов этой реакции могут быть выделены эпоксиды **10**, которые легко превращаются в нитрилы **9** при действии цианид-иона. Показано, что реакция замещения в действительности начинается с присоединения нуклеофила по карбонильной группе, а далее следует миграция кратной связи в цикл и замыкание эпоксидного цикла. Продукт реакции образуется в результате нуклеофильного раскрытия эпоксидного цикла при действии еще одного эквивалента нуклеофила. Альтернативное направление реакции, приводящее к енаминонитрилу **11**, реализуется в случае протонных растворителей и является следствием распада связи C-C в интермедиате **12**.

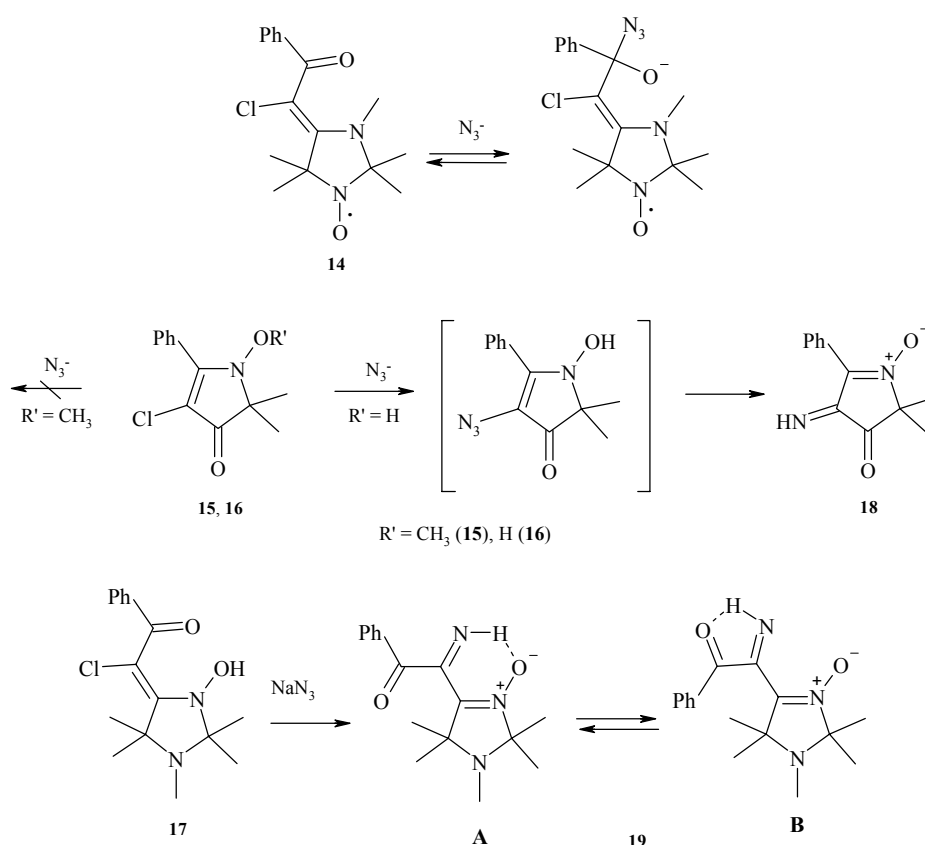


Таким образом, можно полагать, что легкое замещение атома хлора у двойной связи группировки енаминокетона или енгидроксиламинокетона происходит именно в соответствии с предложенной нами схемой. И если отсутствует возможность реализации подобного механизма, как в случае нитронитрона **6** и нитроенамина **7**, то замещение не происходит.

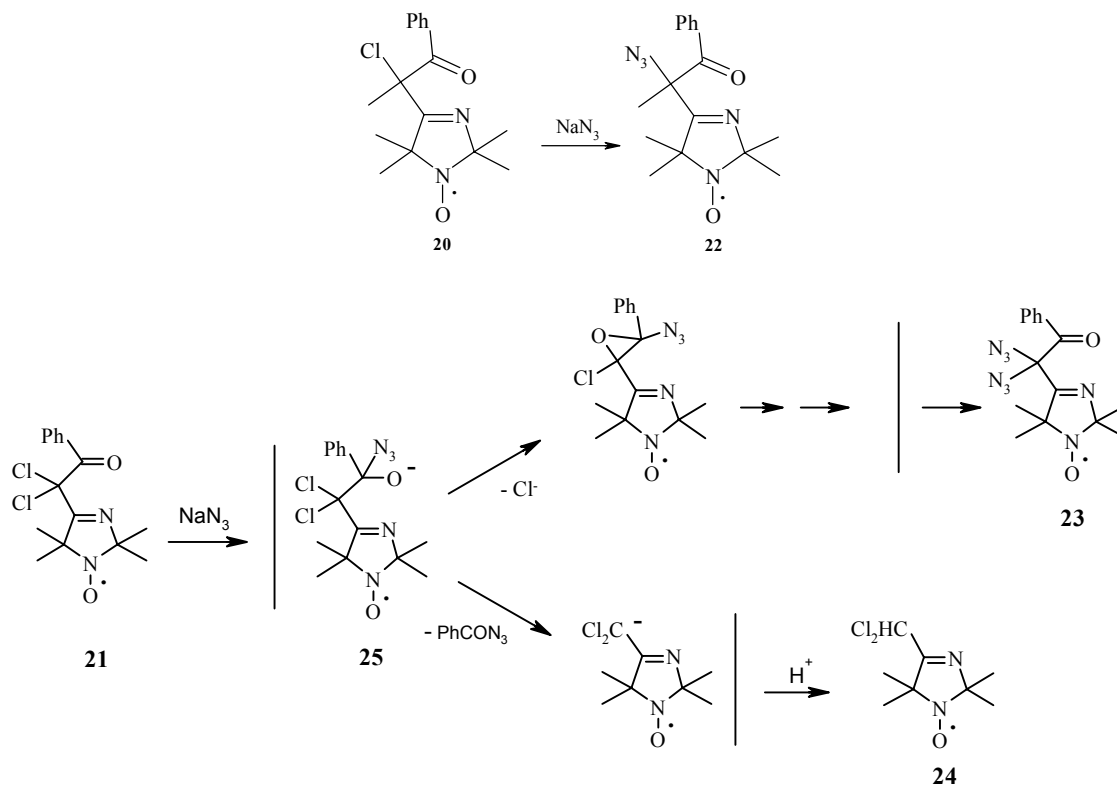
Так же легко происходит замещение атома хлора на азидогруппу в енаминокетоне **8**, хотя продуктом реакции является моноимин α -дикетона **13**.



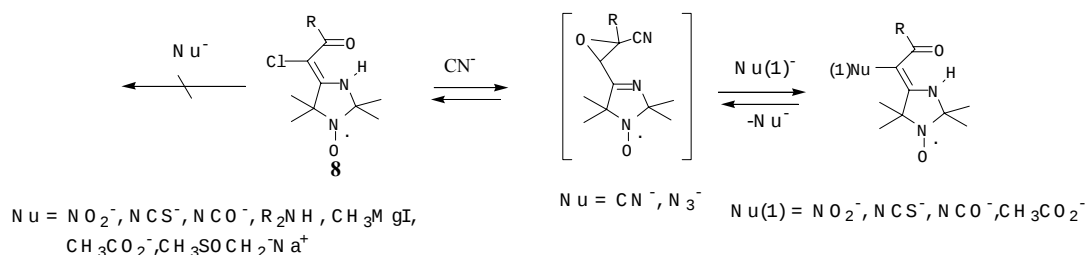
Енаминокетон **14** и N-метоксипирролин **15** не реагируют с азидом натрия, что подтверждает необходимость миграции кратной связи в процессе образования продукта замещения. В отличие от этого, гидроксипирролин **16** и оксонитрон **17** легко вступают во взаимодействие с NaN_3 с образованием соответствующих иминов **18**, **19**.



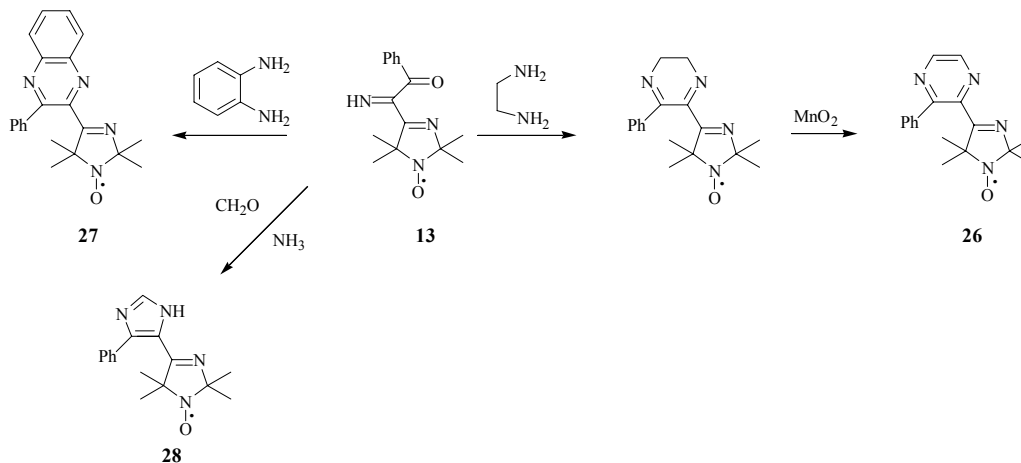
Причиной неустойчивости первоначально образующегося азида является, по-видимому, легкость внутримолекулярного переноса протона от гетероциклического атома азота или от N-гидроксигруппы к азидогруппе. При отсутствии подвижного протона в указанном положении образующиеся азиды устойчивы. Например, при взаимодействии иминокетонов **20**, **21** с NaN_3 образуются устойчивые моно- **22** и диазид **23** соответственно. Отметим, что в последнем случае из реакционной смеси могут быть также выделены бензоилазид и дихлорпроизводное **24**, которые образуются в результате альтернативной реакции – расщепления интермедиата **25**.



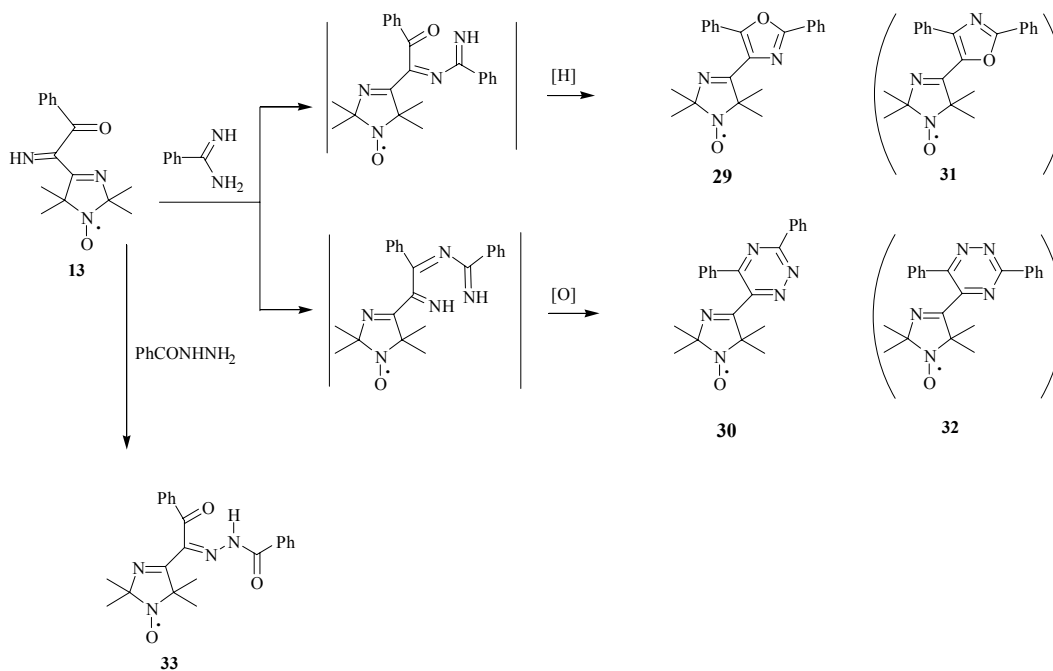
Показано, что енаминокетоны **8** не вступают во взаимодействия с нуклеофилами, отличными от цианид- и азид-ионов. Это связано с тем обстоятельством, что природа нуклеофила в рассматриваемом превращении влияет на двух стадиях – присоединении по карбонильной группе и раскрытии промежуточного эпоксидного цикла. Для протекания реакции нуклеофил должен одинаково эффективно действовать на обеих стадиях. Из всех изученных нами нуклеофилов такой способностью обладают только азид- и цианид-ионы. Образование эпоксида при взаимодействии хлорзамещенных енаминокетонов с NaCN является обратимым процессом. Можно предположить, что цианид-ион способен катализировать реакцию замещения с другими нуклеофилами, особенно с более «мягкими». Действительно, использование этого подхода позволило нам вовлечь в реакцию широкий круг нуклеофилов:



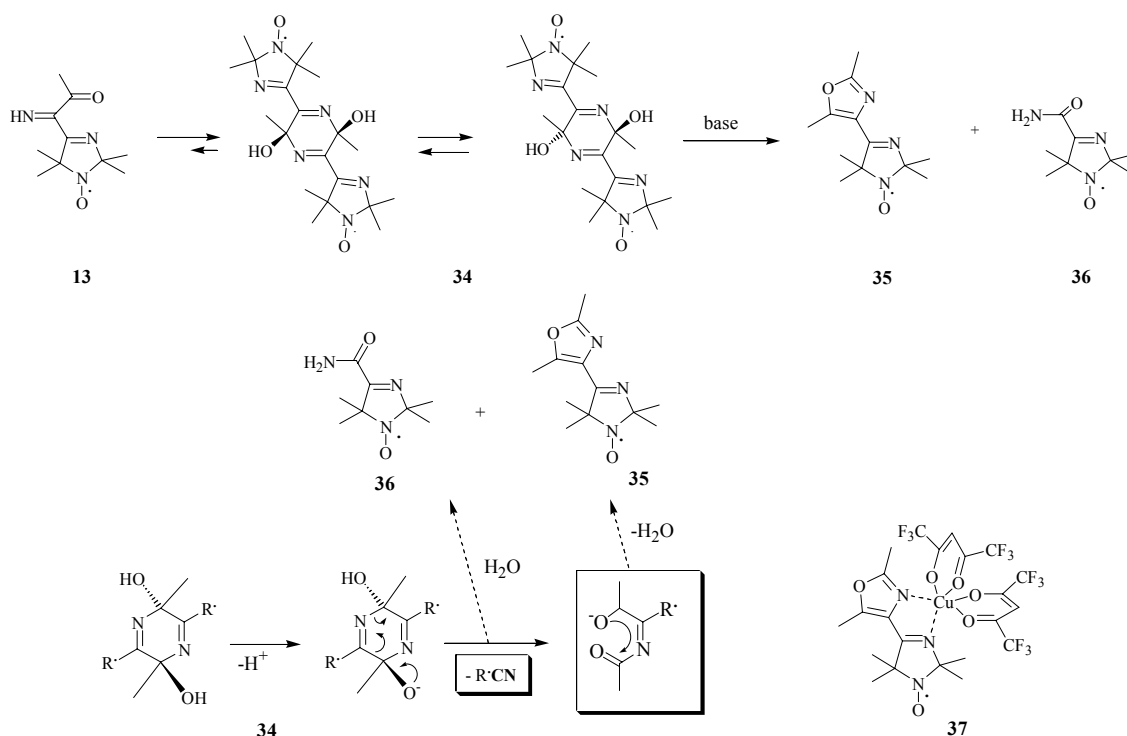
Изучена возможность использования реакционной способности иминокетонной группы молекулы **13** для синтеза нитроксилазамещенных гетероциклических соединений. Показано, что при взаимодействии **13** с азотистыми биснуклеофилами могут быть получены производные пиазина **26**, хиноксалина **27** и имидазола **28**.



При взаимодействии иминокетона **13** с бензамидином были выделены оксазол **29** и триазин **30**, образование которых нельзя объяснить без стадий окисления и восстановления соответствующих интермедиатов. Следует отметить, что установить положение гетероатомов в составе вновь образованных гетероциклов оказалось весьма затруднительным, так как нельзя было исключить альтернативные структуры **31**, **32**. С целью подтверждения строения триазина **30** в реакцию с иминокетоном **13** был вовлечен бензоилгидразин, однако реакция протекает по иминогруппе с образованием бензоилгидразона **33**.

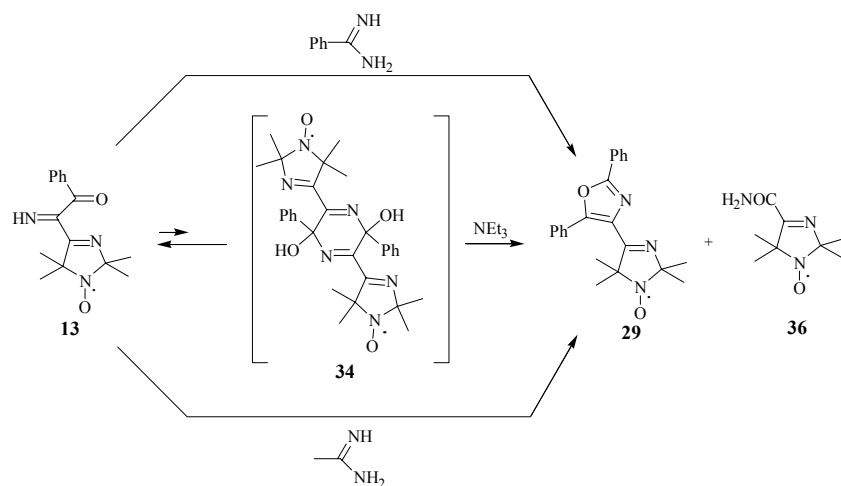


Один из синтезированных нами иминокетонов **13** существует и в растворе, и в кристаллическом состоянии в виде равновесной смеси диастереомерных димеров **34**. Поскольку данное равновесие устанавливается через мономерную форму, можно было полагать, что димер **34** может быть также использован в качестве предшественника в синтезе нитроксилзамещенных гетероциклов аналогично мономерным иминокетонам. Однако при взаимодействии **34** с бензамидином, орто-фенилендиамином или этилендиамином образуется один и тот же набор продуктов – оксазол **35** и амид **36**. Образование оксазола **35** было настолько неожиданным, что его строение было установлено лишь в результате проведения РСА медного комплекса **35** с ГФА **37**.



Аналогично происходит и взаимодействие димера **34** с триэтиламином. То есть роль используемых нуклеофилов заключается, вероятно, в депротонировании, приводящем в итоге к расщеплению гетероцикла дигидропиразина.

При взаимодействии иминокетона **13**, существующего в растворе почти исключительно в виде мономера, с ацетамидином был также получен дифенилзамещенный оксазол **29**, как и при взаимодействии **13** с бензамидином. При этом из реакционной смеси был выделен и амид **36**. Аналогичный набор продуктов образуется при взаимодействии **13** с триэтиламином. Этот результат может быть интерпретирован следующим образом – в равновесии с мономерной формой иминокетона **13** существует небольшая концентрация димера – дигидропиразина **34**, реакционная способность которого выше, чем у мономера. Таким образом, и для мономерных иминокетонов существует конкуренция в направлениях гетероциклизации, и в случае активных нуклеофилов гетероцикл образуется в результате нуклеофильной атаки по иминокетонной группе. Малоактивные нуклеофилы выступают в качестве оснований, вызывающего распад дигидропиразинового цикла, который приводит к образованию производных оксазола.



Таким образом, обнаруженное превращение, протекающее при действии оснований как на димерные, так и на мономерные иминокетоны, является новым методом построения оксазольного гетероцикла.

Синтез N,S-дигетероатомных аналогов стероидов аннелированием циклических шиффовых оснований ацилтиоцикландионами

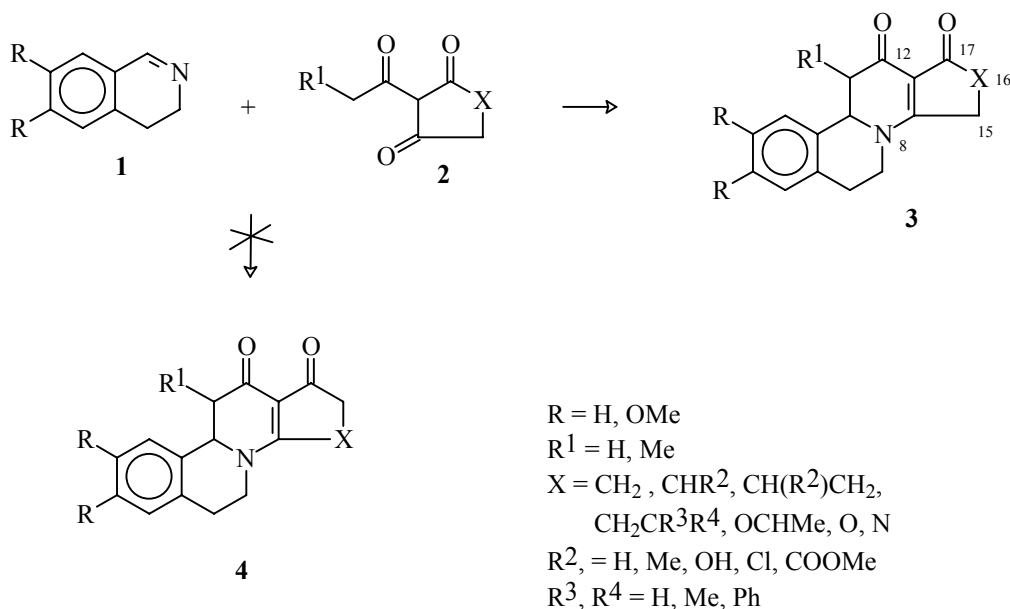
У2

Рубинов Д.Б., Будникова М.В., Желдакова Т.А, Михальчук А.Л.

Институт биоорганической химии Национальной Академии наук Беларуси
220141, Минск, ул. акад. Купревича, 5/2

Одним из модифицирующих факторов, позволяющих повысить избирательность биологического действия стероидов, является введение в стероидный скелет гетероатома. Широкое развитие получили работы по синтезу азастероидов, поскольку введение именно атома азота вызывало наиболее серьезные и перспективные изменения биологической активности. Особый интерес в этой области модификации стероидного скелета представляют работы по синтезу 8-азастероидов [1], среди которых обнаружены соединения, перспективные в качестве противовоспалительных, сердечно-сосудистых, иммуностропных и радиопротекторных препаратов [2,3]. Наиболее эффективная методология синтеза моно- и дигетероаналогов стероидов включает в себя реакцию конденсации двух подходящим образом функционализированных "блоков"- синтонов. Именно с использованием такого подхода был получен большой ряд конденсированных азинов, в частности, бензо[а]пирроло[ф]хинолизины [4], бензо[а]фурано[ф]хинолизины [5], бензо[а]- и дибензо[а,ф]хинолизины [6], бензо[а]пиримидино[4,5-ф]хинолизины [7] и многие другие [8-11].

Очень широко в качестве блоков для синтеза упомянутых выше стероидных аналогов используются производные изохинолинов (**1**), которые сами по себе представляют интересный класс гетероциклических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности [12]. Другим синтетическим блоком выступают пяти- и шестичленные алициклические и гетероциклические β-трикарбонильные соединения (**2**). Огромное внимание исследователей к последним обусловлено прежде всего их распространенностью в природе и уникальными биологическими свойствами [13], а также большим синтетическим потенциалом, заложенным в полифункциональной β-трикарбонильной группировке [14].

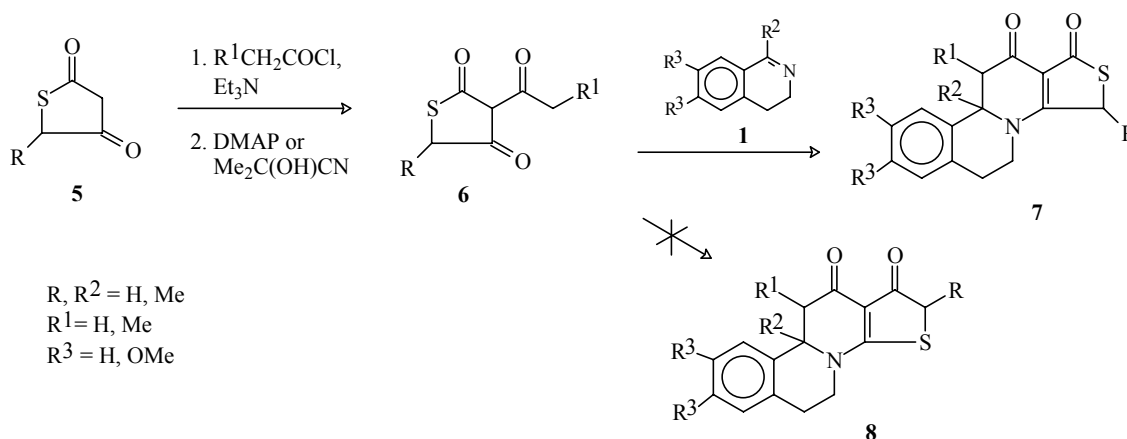


Известно, что реакция аннелирования 3,4-дигидроизохинолинов (**1**) циклическими β-трикетонами (**2**) - 2-ацилциклогексан-1,3-диоами [6,10,15], 2-ацилциклопентан-1,3-диоами [16], дегидрацетовой [8], 3-ацетилтетроновой [5] и 3-ацетилтетрамовой [4] кислотами - протекает

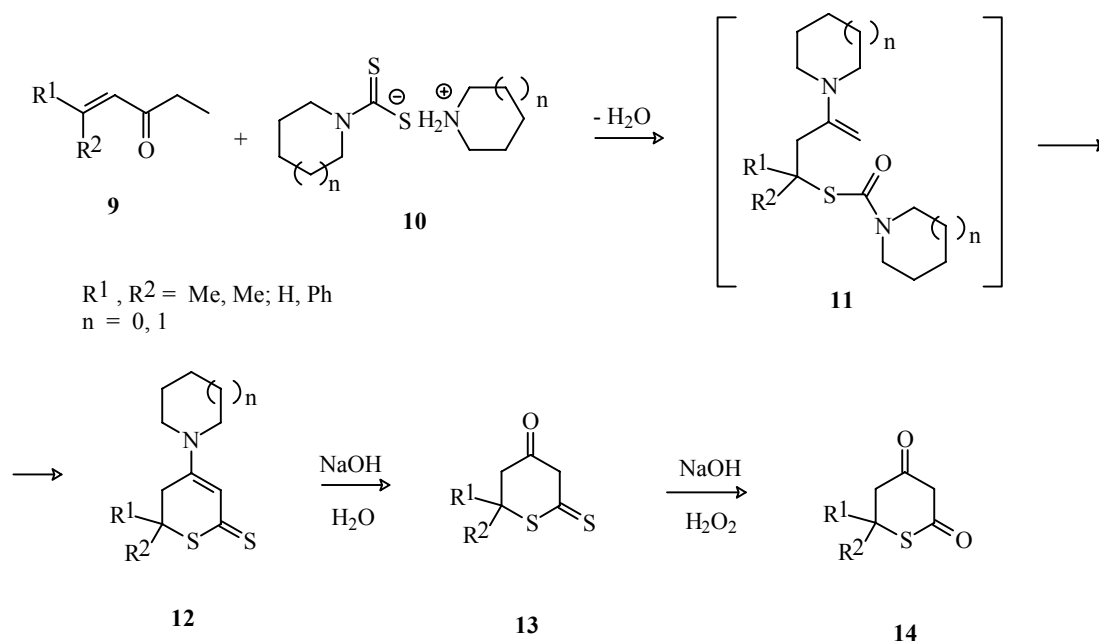
региоселективно, приводя к 8-азастероидным аналогам (3). Среди полученных при этом 8-аза-, 8,16-диаза- и 8-аза-16-оксастероидов были обнаружены потенциальные иммуномодуляторы [2-3,17]. В случае несимметричных β -трикетонов образование производных типа (4) не наблюдалось ни в одном случае. Кроме того, установлена высокая степень стереоселективности этой циклоконденсации [18].

С целью синтеза нового класса гетероциклических аналогов стероидов с двумя гетероатомами в молекуле, а именно 8-аза-16-тиастероидов, мы выбрали в качестве объекта исследований малоизученные 3-ацилпроизводные тиотетроновой кислоты и еще менее исследованные β -трикетоны тиопиранового ряда. Основываясь на изложенном выше подходе, мы использовали эти соединения как β -трикарбонильную компоненту в реакции гетероциклизации циклических шиффовых оснований.

Для реализации наших планов мы разработали эффективные методы получения и химической модификации 3-ацил-2,4-(3H,5H)тетрагидротиофендиона (3-ацилтиотетроновой кислоты) (2, X = S) и 3-ацил-2,4(2H,3H)тетрагидротиопирандиона (2, X = SCH₂). Было найдено, что ацилирование тиотетроновых кислот (5) хлорангидридами уксусной, пропионовой и валериановой кислот с последующей О-С-изомеризацией в присутствии 4-диметиламинопиридина (ДМАП) или ацетонциангидрина приводит к образованию 3-ацетил-, 3-пропаноил- и 3-пентаноилпроизводных тиотетроновой кислоты (6) (выход 40-45%). Взаимодействие полученных гетероциклических трикетонов (6) с 3,4-дигидроизохинолинами (1) осуществлялось в относительно жестких условиях - при длительном кипячении в ледяной уксусной кислоте, что, в общем, характерно для β -трикетонов с пятичленным циклом и объясняется стерической затрудненностью атаки атома N на СО-группу цикла. В результате реакции с выходом 50-60% были получены ожидаемые продукты [2+4]циклоконденсации - бензо[а]тиено[f]хинолины (8-аза-16-тиагонаны) (7). Образование региоизомерного 15-тиапроизводного (8) не отмечено.

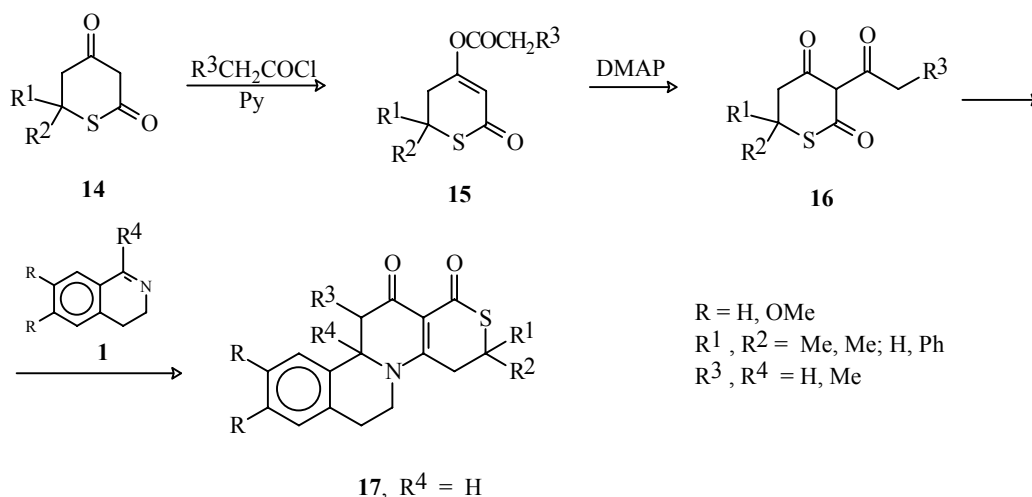


Методы, использующиеся для синтеза β -дикетонов циклогексанового и пиранового рядов, а также тиотетроновой кислоты, непригодны для синтеза тетрагидротиопиран-2,4-дионов и их производных. Наиболее общим подходом к построению тетрагидротиопиран-2,4-дионного кольца можно считать конденсацию α,β -непредельных кетонов (9) с диалкиламмоний N,N-диалкилдитиокарбатами (10), образующимися при реакции сероуглерода со вторичными аминами [19]. Реакция, по-видимому, протекает через последовательные стадии михаэлевского присоединения, образования енамина (11) и его последующей циклизации в тиопирановые производные (12). Мы использовали для синтеза тиопиран-2,4-дионовых производных (12) окись мезитила и бензальацетон в качестве α,β -непредельных кетонов (9) и пирролидиновую и пиперидиновую соли (10), кипячение которых в толуоле дает производные (12) (выход 65-78%). Нагревание соединений (12) в водном растворе NaOH приводит к гидролизу енамина и образованию соединений (13), последующая обработка которых H₂O₂ в щелочной среде дает тетрагидротиопиран-2,4-дионы (14) с общим выходом 44-50%.



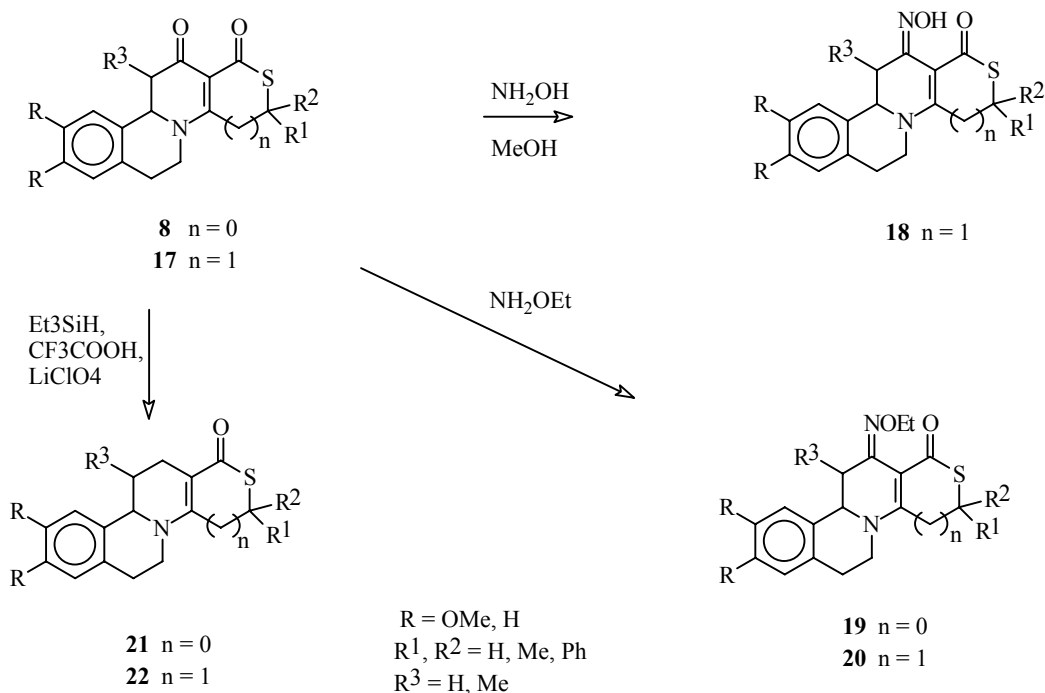
При ацилировании дикетонов (**14**) ацетилхлоридом и пропаноилхлоридом в толуоле в присутствии Py наблюдалось образование только соответствующих 4-О-ацильных производных (**15**) по 4-кетогруппе дикарбонильной системы тетрагидротиопиран-2,4-диона, которые подвергались изомеризации в 3-ацильные производные (**16**) под действием ДМАП. Выход целевых продуктов составил 45-50%. При кипячении соединений (**16**) с 3,4-дигидроизохинолинами (**1**) в ледяной уксусной кислоте за 2-3 часа протекала ожидаемая реакция [2+4]циклоконденсации с образованием новой гетероциклической системы - тиопирано[3',4':5,6]пиридо[2,1-а]изохинолина, 8-аза-17-тиа-D-гомогонанам (**17**) с выходом 58-72%.

С целью получения недоступных в рамках прямого синтеза производных мы исследовали реакции оксимирования и восстановления стероидных аналогов (**8**), (**17**). Несмотря на изостеричность 8-аза-, 8-аза-16-окса- и 8,16-диазагона-12,17-дионом, 8-аза-16-тиагона-12,17-дионы (**8**) оказались существенно от них отличны. Так, попытки получения оксимов типа (**18**) по $\text{C}_{(12)}$ -карбонильной группе тиастероидных аналогов (**8**) оказались безуспешными.



Такой результат можно объяснить очень низкой растворимостью этих соединений и, как следствие, невозможностью применения к ним общих методов получения оксимов. Нам,

однако, удалось осуществить реакцию 16-тиагонанов (**8**) с этилоксиамином в ДМСО и получить $C_{(12)}$ -этоксииминопроизводные (**19**) с выходом 50-55%. При этом потребовалось использование пятикратного избытка амина и выдерживание реакционной смеси при температуре 70°C в течении 48 часов. В отличие от 8-аза-16-тиастероидов (**8**) 8-аза-17-тиа-D-гомогонаны (**17**) оказались хорошо растворимыми в большинстве органических растворителей и проявили гораздо более высокую реакционную способность. Их оксимирование в метаноле с использованием полуторакратного избытка гидроксиламина протекает в течение часа и приводит к образованию $C_{(12)}$ -оксимов (**18**) практически с количественным выходом. Аналогичным образом, при комнатной температуре в течение нескольких часов, протекает реакция 8-аза-17-тиа-D-гомогонанов (**17**) с этилоксиамином. При этом образуются $C_{(12)}$ -этоксииминопроизводные (**20**) с выходом 90-95%.



Гидрогенолиз $C_{(12)}$ -карбонильной группы 8-аза-16-тиастероидов (**8**), (**17**) осуществляли в растворах трифторуксусной кислоты под действием триэтилсилана в присутствии эфира трехфтористого бора или перхлората лития, причем для завершения реакции в случае 8-аза-16-тиагона-12,17-дионов (**8**) требовалось от 72 до 96 часов, восстановление гомогонановых производных (**17**) завершалось за 8-10 часов. Выходы соединений (**21**) были практически количественными, а соединений (**22**) - 60-65%.

Таким образом, показано, что β -трикарбонильные соединения ряда тиотетрановой кислоты и тетрагидротиопиран-2,4-диона, подобно 3-ацилтетрановой, 3-ацилтетрамовой и дегидрацетовой кислотам, вступают в реакцию циклоконденсации с 3,4-дигидроизохинолинами, образуя соответствующие 8-аза-16-тиастероидные аналоги, которые по основным физико-химическим параметрам коррелируют с хорошо изученными 8-аза-16-окса- и 8,16-дизастероидами.

1. Ф.А. Лахвич, Л.Г. Лис, А.А. Ахрем, *Усп. химии*, **53**, № 6, 1014-1044 (1984).
2. Н.А. Конопля, О.В. Гулякевич, А.Л. Михальчук, Б.Б. Кузьмицкий, *Весті АН БССР. Сер. хім. наук*, № 3, 91-96 (1994).
3. А.Л. Михальчук, О.В. Гулякевич, Г.С. Любин, *Химия, фармакология и механизм действия противолучевых средств*. М.: МЗ СССР, Ин-т биофизики АН СССР, 1990, 47 с.
4. А.А. Ахрем, Ф.А. Лахвич, В.Н. Пшеничный, О.Ф. Лахвич, Б. Б. Кузьмицкий, *Докл. АН СССР*, **240**, № 3, 595-597 (1978).

5. А.А. Ахрем, Ф.А. Лахвич, Л.Г. Лис, В.Н. Пшеничный, *ЖОрХ*, **15**, № 7, 1396-1402 (1979).
6. M. Von Strandtmann, M.P. Cohen, J. Shavel, *J. Org. Chem.*, **31**, № 3, 797-803 (1966).
7. А.Л. Михальчук, О.В. Гулякевич, К.А. Краснов, В.И. Слесарев, А.А. Ахрем, *ЖОрХ*, **29**, № 6, 1236-1237 (1993).
8. А.А. Ахрем, А.М. Моисеенков, В.А. Криворучко, *Изв. АН СССР. Сер. хим.* № 6, 1302-1307 (1973).
9. А.Л. Михальчук, О.В. Гулякевич, В.П. Пересада, А.М. Лихошерстов, А.А. Ахрем, *ЖОХ*, **63**, № 3, 701-702 (1993).
10. О.В. Гулякевич, А.Л. Михальчук, *Доклады РАН*, **345**, № 6, 776-777 (1995).
11. О.В. Гулякевич, А.Л. Михальчук, *Доклады РАН*, **350**, № 6, 781-785 (1996).
12. П.А. Кларе, Изохинолины, В кн.: *Общая органическая химия* (Под ред. Д. Бартона, У. Оллиса), М.: Химия, 1985, **8**, с. 255-286.
13. Д.Б. Рубинов, И.Л. Рубинова, А.А. Ахрем, *Хим. природн. соед.*, № 5, 635-663 (1995).
14. D.B. Rubinov, I.L. Rubanova, A.A. Akhrem, *Chem. Revs.*, **99**, № 4, 1047-1065 (1999).
15. О.В. Гулякевич, А.Л. Михальчук, А.И. Веренич, Д.Б. Рубинов, А.А. Зенюк, А.А. Ахрем, *Енамины в органическом синтезе*. Екатеринбург: УрО РАН, 1996. - С. 111-132.
16. А.А. Ахрем, А.М. Моисеенков, В.А. Криворучко, Ф.А. Лахвич, А.И. Поселенов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.* № 9, 2078-2083 (1972).
17. А.А. Ахрем, Б.Б. Кузьмицкий, Ф.А. Лахвич, В.А. Хрипач, Ю.Л. Журавков, *Химия и биология иммунорегуляторов*, Рига: Зинатне, 1985, с. 265-287.
18. O.V. Gulyakevich, I.L. Rubanova, D.B. Rubinov, A.A. Govorova, A.S. Lyakhov, *Mendeleev Commun.*, N 3, 119-121 (1999).
19. H.J. Wroblowsky, J. Setter, L. Eue, R.R. Schmidt, H.J. Santel (Bayer A.-G., Германия). Пат. 3421351 Германия, МКИ⁴ C07D335/02. *Substituierte tetrahydrothiopyran-2,4-dione* / Заявлено 08.01.84; Опубл. 12.12.85.

Дитерпеноидные алкалоиды культивируемых и дикорастущих растений родов *aconitum* и *delphinium*

Саидходжаева Ш.А., Усманова С.К.,
Бессонова И.А., Джахангиров Ф.Н.

*Институт химии растительных веществ
им. акад. С.Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77*

Представители родов *Aconitum* и *Delphinium*, продуцирующие дитерпеноидные алкалоиды (ДА), относятся к одним из наиболее ценных алкалоидоносных растений семейства *Ranunculaceae*. Некоторые из них, например, *A. septentrionale*, являются источником сырья для получения лекарственных препаратов, используемых в качестве антиаритмических, курареподобных и других средств. Однако до сих пор алкалоидный состав многих видов *Aconitum* и *Delphinium*, произрастающих в природе, а тем более культивируемых, не изучен.

Нами исследован алкалоидный состав семи видов растений рода *Aconitum* и двух рода *Delphinium* (см. таблицу). Из них *A. arcuatum*, *A. leucostomum*, *A. septentrionale* и *D. retropilosum* произрастают в природе на территории России. Остальные выращены в Полярно-альпийском ботаническом саду, где они оказались устойчивыми к неблагоприятным факторам среды Крайнего Севера и отличались от дикорастущих формированием при благоприятных климатических условиях обильной фитомассы и мощной корневой системы. Алкалоидный состав одного дикорастущего вида (*D. retropilosum*) и четырех культивируемых видов (*A. anglicum*, *A. ferox*, *A. paniculatum* и *A. raddeanum*) исследован впервые. В таблице приводятся перечень изученных растений, фаза развития, процентное содержание суммы оснований в зависимости от органа растения и выделенные алкалоиды.

Из изученных растений выделено 38 оснований, среди них 23 известных и 15 новых. Сравнительный анализ полученных нами данных [1-3] показывает, что по составу и содержанию алкалоидов культивируемые растения *A. ferox*, *A. paniculatum* и *D. elatum* отличаются от произрастающих в природе. Так, в культивируемом растении *D. elatum* нудикаулин является основным алкалоидом в его надземной и подземной частях (более 90% от смеси оснований), тогда как в дикорастущем растении этот алкалоид обнаружен в незначительном количестве лишь в семенах [4]. Из *A. ferox*, произрастающего в природе, не выделен виресценин. Разные составы алкалоидов имеет дикорастущее и культивируемое растение *A. paniculatum*. Из дикорастущего вида выделены паникулатин и гетерофиллоидин [5] и не обнаружены алкалоиды, найденные в культивируемом растении (см. таблицу). Дикорастущие растения *A. anglicum* и *A. raddeanum* не изучены.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что не только по внешним признакам, но и по химическому составу культивируемые растения *Aconitum* и *Delphinium* отличаются от произрастающих в природе.

Новые алкалоиды принадлежат к группе C_{18} -биснордитерпеноидных (септефин, сепаконитин, лейконин), C_{19} -нордитерпеноидных (септерин, дельретин, акосептин) и C_{20} -дитерпеноидных алкалоидов. Среди последних септедин и септединин относятся к типу корифина, септенин, аксинатин, паникудин и паникуладин - к типу гетизана и паникуламин - к типу денудатина.

Таблица. Дитерпеноидные алкалоиды изученных растений родов *aconitum* и *delphinium*

№	Название растений, фаза развития	Орган растения	Сумма алкалоидов, в % *	Выделенные алкалоиды
1.	<i>A. anglicum</i> Stapf, созревание семян	подземные части	0,25	Зонгорин N-Окись зонгорина
2.	<i>A. arcuatum</i> Maxim, цветение	надземные части	0,38	Аркутин Аркутинин Талатизамин
3.	<i>A. ferox</i> Wall ex Seringe, начало весеннего отрастания	подземные части	1,10	Аконитин Виресценин Зонгорин
4.	<i>leucostomum</i> , бутонизация	надземные части	0,67	Аксинатин Лаппаконитин
5.	<i>A. paniculatum</i> Lam., бутонизация	надземные части	0,18	Антраноилликоктонин Лаппаконитин Паникудин Паникуламин
	конец вегетации	подземные части	0,56	Паникудин Паникуладин Паникуламин
6.	<i>raddeanum</i> Rgl., начало вегетации	подземные части	0,95	Атизин хлорид 14-Ацетилсачаконитин Сачаконитин
7.	<i>A. septentrionale</i> Koelle, до начала бутонизации	надземные части	0,32	Зонгорин Лаппаконитин Лейконин N-Дезацетиллаппаконитин Сепаконитин
	конец плодоношения - отмирание надземной части	подземные части	2,01-4,30	Акосептин Антраноилликоктонин N-Ацетилсепаконитин N-Дезацетиллаппаконитин N-Дезацетилранаконитин Дельвестидин Зонгорин Лаппаконитин Лейконин Ликоктонин Ранаконитин Сепаконитин Септедин Септединин Септенин Септентриозин Септерин Септефин
8.	<i>D. elatum</i> L. начало вегетации	надземные части	0,24	14-Дезацетилнудикаулин Нудикаулин
	начало вегетации	подземные части	2,24	Нудикаулин
	массовое цветение	надземные части	0,30	14-Ацетилделектинин 14-Дезацетилнудикаулин Делектинин Нудикаулин

Таблица. Продолжение

	полное отмирание надземной части	подземные части	2,50	Нудикаулин
9.	<i>D. retropilosum</i>	подземные части	0,65	Дельретин Ликоктонин Метилликаконитин Элазин
	массовое цветение	надземные части	0,80	Дельретин Элазин

*от массы сухого сырья.

Из корней растения *A. septentrionale*, являющегося богатым источником ценных ДА, в частности, лаппаконитина - действующего начала антиаритмического препарата аллапинина, выделено 8 новых алкалоидов. Четыре из них - септефин (1), сепаконитин (2), лейконин (3) и септерин (4) – содержат в основе углеродный скелет ликоктонина.

На основании масс- и ПМР-спектров септефина и септерина с аналогичными данными для известных алкалоидов установлено, что септефин имеет строение N-метил-N-дезацетил-лаппаконитина (1), а септерин - N-метилантраноилликоктонина (4). При гидролизе соединения 4 был получен ликоктонин [6].

Структуры сепаконитина (2) и лейконина (3) доказаны спектральными методами (ИК-, масс-, ЯМР ^1H и ^{13}C) [7]. Сепаконитин является 10-гидрокси-N-дезацетиллаппаконитином. В лейконине отсутствует ОН-группа при атоме С-8, что является редким исключением среди ДА. К группе C_{19} -нордистерпеноидных алкалоидов ликоктонинового типа относится и дельретин (5), выделенный из *D. retropilosum*. Структура соединения 5 установлена на основании спектральных данных и подтверждена получением дельретина при ацетилировании элазина [8].

Строение септединина (6), имеющего одинаковый гетероциклический скелет с септедином (7), доказано спектральными данными и сравнением ПМР-спектров соединений 6 и 7. Структура соединения 7 подтверждена РСА [9, 10].

Строение паникуламина (8) доказано РСА [11], паникудина (9) и паникуладина (10) - по результатам анализа их УФ-, ИК-, масс- и ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров [12]. Осуществлено превращение паникудина в паникуладин окислением реактивом Джонса.

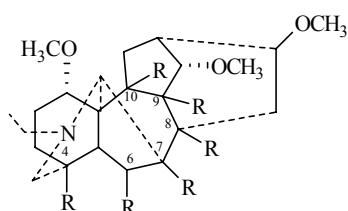
Структуры аксинатина (11) и септенина (12) установлены на основании химических превращений и спектральных данных (ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C) как самих алкалоидов, так и продуктов их ацетилирования. При щелочном омылении септенина получен аминспирт септенидин, отличающийся от известного алкалоида септентриозина лишь ориентацией ОН-группы при атоме С-19. Алкалоиды септенин и аксинатин различаются присутствием в септенине ОН-группы при атоме С-1, что подтверждено двумерной ЯМР-спектроскопией [13].

Среди новых алкалоидов наиболее интересными оказались акосептин, аркутин и аркутинин, представляющие новые типы ДА.

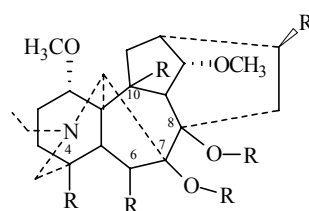
Акосептин (13) по составу отличается от известного алкалоида антраноилликоктонина на одну молекулу воды. Анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C показал, что его углеродный скелет содержит мостиковую связь между атомами С-8 и С-17 (вместо С-7 и С-17) и СО-группу при атоме С-7. Среди ДА акосептин является 1-м представителем нового ангидроликоктонинового типа алкалоидов [14].

Сравнительный анализ спектральных данных показал, что алкалоиды аркутин (14) и аркутинин (15) имеют одинаковый скелет и одинаковое расположение «третичной» гидроксильной и сложноэфирной групп. Отличаются они лишь строением этерифицируемого остатка. В аркутине ацильным остатком является 2-метилмасляная кислота, в аркутинине - изомасляная кислота. Оба алкалоида при омылении дают одинаковый аминспирт. Структура аркутина установлена РСА [15], а аркутинина - сравнением его спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с таковыми для аркутина. Аркутин и аркутинин являются первыми представителями нового типа ДА, которые содержат в углеродном скелете связь С-5–С-20 вместо традиционной С-10–С-20. Третичная ОН-группа расположена при атоме С-10.

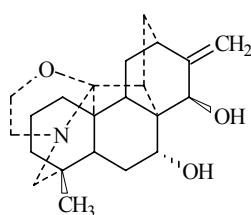
Фармакологические исследования показали, что активность этих алкалоидов зависит от структуры.



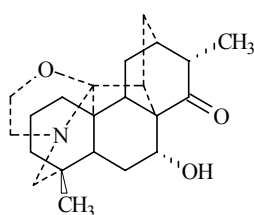
1. Септефин $R_4 = \text{OCOC}_6\text{H}_4\text{NHCH}_3$
 $R_6 = R_7 = R_{10} = \text{H}$ $R_8 = R_9 = \text{OH}$
2. Сепаконитин $R_4 = \text{OCOC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$
 $R_6 = R_7 = \text{H}$ $R_8 = R_9 = R_{10} = \text{OH}$
3. Лейконин $R_4 = R_8 = R_9 = R_{10} = \text{H}$
 $R_6 = \text{O}$ $R_7 = \text{OH}$



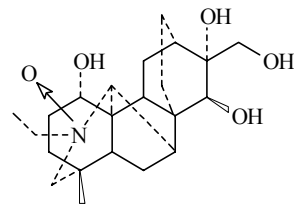
4. Септерин $R_4 = \text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{NHCH}_3$
 $R_6 = R_{16} = \text{OCH}_3$ $R_7 = R_8 = R_{10} = \text{H}$
5. Дельретин $R_4 = \text{CH}_3$ $R_6 = R_{16} = \beta\text{-OAc}$
 $R_7 + R_8 = \text{CH}_2$ $R_{10} = \text{OH}$



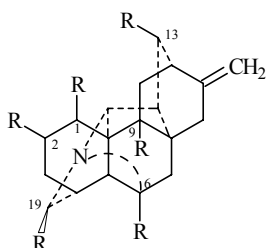
6. Септединин



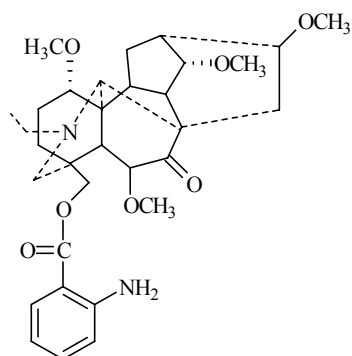
7. Септедин



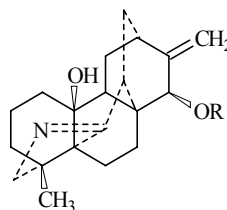
8. Паникуламин



9. Паникудин $R_1 = R_9 = R_{19} = \text{H}$ $R_2 = \alpha\text{OH}$ $R_6 = \beta\text{OH}$ $R_{13} = \text{O}$
10. Паникуладин $R_1 = R_9 = R_{19} = \text{H}$ $R_2 = R_{13} = \text{O}$ $R_6 = \beta\text{OH}$
11. Аксинатин $R_1 = R_6 = R_{13} = \text{H}$ $R_2 = \alpha\text{OAc}$ $R_9 = R_{19} = \beta\text{OH}$
12. Септенин $R_1 = R_9 = R_{19} = \beta\text{OH}$ $R_2 = \alpha\text{OAc}$ $R_6 = R_{13} = \text{H}$



13. Акосептин



14. Аркутин $R = \text{COCH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$
15. Аркутинин $R = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$

Так, C_{18} -биснордистерпеноидные алкалоиды (лаппаконитин, N-дезацетиллаппаконитин, сепаконитин, ранаконитин, N-ацетилсепаконитин) обладают противоаритмической активностью (ПА), которая обусловлена присутствием в их молекуле остатка N-ацетилантраниловой или антраниловой кислоты при атоме С-4, метокси-групп при атомах С-1, С-14, С-16 и ОН-группы при атоме С-8. По ПА они превосходят более чем в 1000 раз, а по широте терапевтического действия более чем в 50 раз применяемый в медицине препарат новокаинамид [16].

C_{19} -Нордистерпеноидные алкалоиды (септерин, дельвестидин, антраноилликоктонин) отличаются от C_{18} -нордистерпеноидных алкалоидов тем, что N-метилантраниловый или антраниловый фрагменты присоединены к атому С-4 а через CH_2 -группу, которая радикально меняет направленность их фармакологического действия. Они не проявляют ПА, а обладают гипотензивным, курареподобным и ганглиоблокирующим действием.

C_{20} -Дистерпеноидные алкалоиды гетизанового типа (септенин, аксинатин, септентриозин) обладают умеренной противоаритмической активностью, а септедин и септединин, как и сам корифин, проявляют курареподобное действие.

1. Л.Н. Самусенко, Д.М. Разакова, И.А. Бессонова, А.П. Горелова, *Химия природ. соедин.*, 146 (1992).
2. Ш.А. Саидходжаева, И.А. Бессонова, *Химия природ. соедин.*, 761 (1995); 245 (1998).
3. И.А. Бессонова, Ш.А. Саидходжаева, С.К. Усманова, *Химия природ. соедин.*, 914 (1995).
4. S.W. Pelletier, S.A. Ross, P. Kulanthaivel, *Tetrahedron*, **45**, 1887 (1989).
5. A. Kats, E. Staehelin, *Tetrahedron Lett.*, 1155 (1982); *J. Nat. Prod.*, **52**, 430 (1989).
6. С.К. Усманова, И.А. Бессонова, Е.Г. Мильгром, *Химия природ. соедин.*, 225 (1996).
7. С.К. Усманова, В.А. Тельнов и др., *Химия природ. соедин.*, 879 (1987); 538 (1992).
8. Ш.А. Саидходжаева, И.А. Бессонова, *Химия природ. соедин.*, 739 (1996).
9. С.К. Усманова, И.М. Юсупова, Б. Ташходжаев, И.А. Бессонова, *Химия природ. соедин.*, 104 (1995).
10. С.К. Усманова, И.А. Бессонова, *Химия природ. соедин.*, 77 (1996).
11. И.М. Юсупова, И.А. Бессонова, Б. Ташходжаев, *Химия природ. соедин.*, 277 (1995).
12. И.А. Бессонова, Ш.А. Саидходжаева, М.Ф. Фасхутдинов, *Химия природ. соедин.*, 838 (1995); 576 (1996).
13. В.А. Тельнов, С.К. Усманова, Н.Д. Абдуллаев, *Химия природ. соедин.*, 409, 412 (1993).
14. С.К. Усманова, И.А. Бессонова, Н.Д. Абдуллаев, М.Г. Левкович, *Химия природ. соедин.*, 113 (1999).
15. Б. Ташходжаев, Ш.А. Саидходжаева, И.А. Бессонова, М.Ю. Антипин, *Химия природ. соедин.*, 62 (2000).
16. Ф.Н. Джахангиров, М.Н. Султанходжаев, Б. Ташходжаев, Б.Т. Салимов, *Химия природ. соедин.*, 254 (1997).

Алкалоиды растений рода *Delphinium* и их биологическая активность

У2

Салимов Б.Т., Джахангиров Ф.Н., Юнусов М.С.

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан,
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77

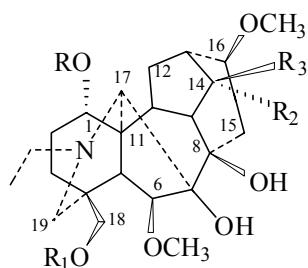
Растения рода *Delphinium* L. (живокость, шпорник) сем. Ranunculaceae (лютиковые) являются наряду с аконитами (*Aconitum* L.) основным источником выделения дитерпеноидных алкалоидов, обладающих высокой физиологической активностью и сложной химической структурой.

Исследование живокости, начатое А.П. Ореховым, Р.А. Коноваловой и продолженное затем С.Ю. Юнусовым, Н.К. Абубакировым, М.С. Рабинович, А.Д. Кузовковым, Т.Ф. Платоновой, позволило установить строение ряда новых алкалоидов и внедрить в медицинскую практику метилликаконитин в качестве курареподобного средства. С другой стороны, следует отметить, что фармакология алкалоидов живокости изучена весьма ограниченно, а работы по выявлению зависимости структура–активность практически не проводились.

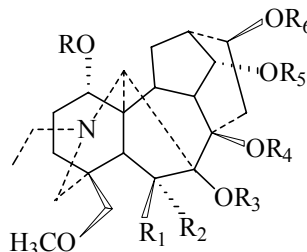
В настоящем сообщении приводятся результаты химических и фармакологических исследований алкалоидов малоизученных растений *D. biternatum* Huth. и *D. corymbosum* Rgl., произрастающих на территориях Республики Киргизстан и Республики Казахстан соответственно.

Из надземных частей и корней исследованных растений наряду с уже известными ликоктонином (1), метилликаконитином (2) [1], антраноилликоктонином (3) [2], дельфатином (4), броунином (5) [1, 2], делькозином (илиензином) (6), 14-дегидроделькозином (10-дегидроилиензином) (7), 14-дегидроброунином (8), дельсолином (акомонином) (9) [2, 3], делькорином (10) [1, 3, 4], 6-дезоксиделькорином (11), 6-дегидроделькорином (12) [1], делькоридином (13) [1, 5], диктизином (14) [1, 6, 7] выделено 9 новых алкалоидов. Новые алкалоиды 14-бензоилброуниин (15), 14-бензоилделькозин (10-бензоилилиензин) (16) [2, 8], дельбитерин (17) [2, 3], корумдефин (18) [1], делькоринин (19) [3, 9] являются представителями C_{19} -нордитерпеноидных оснований типа ликоктонина, а корумдизин (20), корумдизинин (21) [3, 9], N-этил-дез-N-метилдиктизин (22) [9] и кордизин (23) [3, 9] относятся к денудатиновой группе C_{20} -дитерпеноидных оснований.

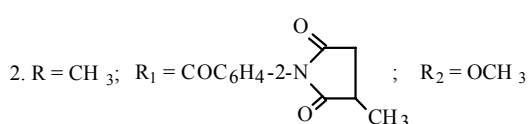
Превращением дельбитерина (17) в 7,18-0,0¹-диметилликоктонин (24), а корумдефина (18) [1] в 6-дезоксиделькорин (11) при метилировании CH_3J в диоксане в присутствии NaN подтверждено наличие в них скелета ликоктонина и выяснены положения заместителей, включая их конфигурацию. Взаимное расположение CH_3O - и OH -групп в дельбитерине (17) и корумдефине (18) определено с помощью анализа спектральных данных самих алкалоидов и их моноацетильных производных.



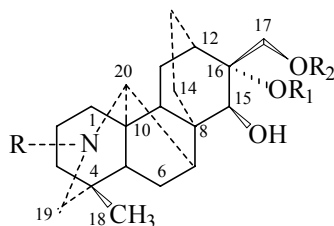
1. $R = CH_3$; $R_2 = CH_3$
(неуказанные R здесь и далее равны H)



10. $R = R_5 = R_6 = CH_3$; $R_1 = OH$; $R_3 + R_4 = CH_2$
11. $R = R_5 = R_6 = CH_3$; $R_3 + R_4 = CH_2$

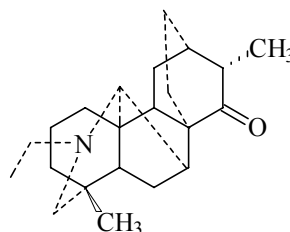


3. $R = CH_3$; $R_1 = COC_6H_4-2-NH_2$; $R_2 = OCH_3$
 4. $R = R_1 = CH_3$; $R_2 = OCH_3$
 5. $R = R_1 = CH_3$; $R_2 = OH$
 6. $R_1 = CH_3$; $R_2 = OH$
 7. $R_1 = CH_3$; $R_2 + R_3 = O$
 8. $R = R_1 = CH_3$; $R_2 + R_3 = O$
 9. $R_1 = CH_3$; $R_2 = OCH_3$
 15. $R = R_1 = CH_3$; $R_2 = OCOC_6H_5$
 16. $R_1 = CH_3$; $R_2 = OCOC_6H_5$



14. $R = CH_3$
 20. $R = C_2H_5$; $R_1 + R_2 = CH_2$
 21. $R = CH_3$; $R_1 + R_2 = CH_2$
 22. $R = C_2H_5$
 30. $R = C_2H_5$; $R_1 + R_2 = C(CH_3)_2$
 31. $R = CH_3$; $R_1 + R_2 = C(CH_3)_2$

12. $R = R_5 = R_6 = CH_3$; $R_1 + R_2 = O$; $R_3 + R_4 = CH_2$
 13. $R = R_6 = CH_3$; $R_1 = OH$; $R_3 + R_4 = CH_2$
 17. $R = R_5 = CH_3$; $R_1 = OCH_3$
 18. $R = R_5 = CH_3$; $R_3 + R_4 = CH_2$
 19. $R_1 = OH$; $R_3 + R_4 = CH_2$; $R_5 = CH_3$
 24. $R = R_3 = R_5 = R_6 = CH_3$; $R_1 = OCH_3$
 25. $R = R_5 = CH_3$; $R_1 = OCH_3$; $R_6 = COCH_3$
 26. $R = R_5 = CH_3$; $R_3 + R_4 = CH_2$; $R_6 = COCH_3$
 27. $R_1 = OCH_3$; $R_3 + R_4 = CH_2$; $R_5 = R_6 = CH_3$
 28. $R = R_5 = R_6 = CH_3$; $R_1 = OCH_3$; $R_3 + R_4 = CH_2$
 29. $R = R_6 = CH_3$; $R_1 = OCH_3$;
 $R_4 = R_5 = COC_6H_5$



23

Обнаружено, что «однопротонный» квартет с $J_1 = 7,0$ Гц и $J_2 = 10,0$ Гц, который регистрируется в ПМР-спектре моноацетилдельбитерина (25) при δ 4,73, а в ПМР-спектре ацетилкорумдефина (26) - при δ 4,66, обусловлен атомом Н-16 α , геминальным ацетоксигруппе.

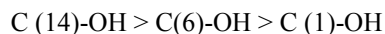
Сравнением данных спектров ЯМР C^{13} корумдефина (18), 6- дезоксиделькорина (11) и делькорина (10) найдено, что замена CH_3O -группы у атома С-16 на OH -группу приводит к смещению сигнала от атома С-16 в сильное поле примерно на 10,0 м.д., а сигналов от атомов С-13 и С-15- в более слабое поле на 2,0 и 3,0 м.д. соответственно.

Дельбитерин (17), выделенный из корней *D. biternatum*, является 1-м представителем ликоктониновых алкалоидов с OH -группой у атома С-16.

Делькоринин (19), выделенный из надземных частей *D. corymbosum* [3, 9], содержит 3 «вторичные» OH -группы, метилирование одной из которых затруднено. В этой связи основным среди продуктов метилирования (19) (CH_3J в диоксане в присутствии NaN) оказался 6,16-0,0¹-диметилделькоринин (27). Взаимодействие последнего с 10%-ной H_2SO_4 дало известный алкалоид дельсолин (9).

Делькоридин (13), имеющий 2 «вторичные» OH -группы у атомов С-6 и С-14 ликоктонинового скелета, при взаимодействии с достаточным количеством CH_3J в диоксане в присутствии NaN превращается в 6-0-метилделькорин (дельбрузин) (28) [5]. При взаимодействии делькоридина (13) с рассчитанным количеством CH_3J (диоксане + NaN) основным продуктом реакции становится делькорин (10) [4], т.е. в первую очередь метилируется группа С (14)- OH и лишь затем группа С (6)- OH делькоридина (13).

Результаты метилирования делькоринина (19) и делькоридина (13) свидетельствуют о том, что группы С(1)- OH , С(6)- OH и С(14)- OH рассматриваемых соединений неравноценны с точки зрения доступности для CH_3J . Легкость метилирования соответствующих OH -групп возрастает в следующем порядке:



Относительная трудность метилирования группы С(1)-ОН вызвана, по-видимому, внутримолекулярной водородной связью, образующейся между атомом Н данной группы и атомом N. Метилирование группы С(6)-ОН несколько затруднено, очевидно, из-за ограничения подхода реагента со стороны фрагментов С(4)-CH₂OCH₃ и С(7), С(8)-CH₂O₂.

Из надземных частей *D. biternatum* выделили 2 новых сложнэфирных алкалоида. Первый из них, согласно данным ПМР и щелочного гидролиза, является 14-бензоилброунином (15) [2, 8]. Строение алкалоида (15) подтверждено сравнением со строением 14-бензоилброунина, полученного из броунина (5) путем его бензоилирования хлористым бензоилом в присутствии Ру. Установлено, что взаимодействие броунина (5) с избыточным количеством хлористого бензоила в течение более длительного времени приводит к снижению выхода 14-бензоилброунина (15) из-за превращения последнего в 8,14-дibenзоилброунин (29).

Щелочной гидролиз 2-го нового сложнэфирного алкалоида *D. biternatum* дает аминокспирт, идентичный во всех отношениях делькозину (6), и бензойную кислоту. Сравнением спектра ПМР алкалоида с таковым 14-бензоилброунина (15) установлено, что он является 14-бензоилделькозином (16) [2, 8].

В основе новых С₂₀-дитерпеноидных алкалоидов кордизина (23), корумдизина (20), корумдизинина (21) [3, 9] и N-этил-дез-N-метилдиктизина (22) [9], выделенных из надземных частей *D. corymbosum*, лежит денудатиновый скелет с насыщенной С(16)-С(17)-связью. Алкалоид (22) в отличие от диктизина (14) (1-го представителя денудатиновых алкалоидов с α, β, γ- триольной системой) содержит N-этильную группу вместо N-метильной. В ацетониде N-этил-дез-N-метилдиктизина (30) так же как и в случае ацетонида диктизина (31) ацетонидная группировка формируется за счет «первичной» и «третичной» ОН-групп α, β, γ- триольной системы.

Корумдизин (20) и корумдизинин (21) являются первыми денудатиновыми алкалоидами, имеющими С(15)-гидроксигруппу и С(16),С(17)-метилendioксигруппу вместо трех ОН-групп при атомах С(15), С(16) и С(17).

Алкалоиды исследованных растений были изучены фармакологически. Сравнительная токсичность изученных соединений представлена в таблице. Все алкалоиды *D. corymbosum* (соединения 1, 2, 4, 5, 10-14, 18, 19-23) в дозах, соответствующих 1/10-1/5 от их ЛД₅₀, оказывали при внутривенном введении наркотизированным кошкам гипотензивное и периферическое ганглиоблокирующее действие (различной степени выраженности и продолжительности). В больших дозах они оказывали курареподобный эффект. Наиболее выраженное периферическое ганглиоблокирующее и курареподобное действие проявил метилликаконитин (2), известный как препарат мелликтин.

Таблица. Острая токсичность алкалоидов *D. biternatum* и *D. corymbosum*

№ алкалоида	ЛД ₅₀	№ алкалоида	ЛД ₅₀	№ алкалоида	ЛД ₅₀
1	170,1	9	175,0	17	~154,0
2	3,9	10	116,0	18	~40,5
3	20,1	11	46,5	19	~152,0
4	100,0	12	~94,0	20	~135,0
5	70,0	13	~100,0	21	~120,0
6	108,7	14	155,0	22	~172,0
7	94,2	15	17,5	23	~148,0
7	68,0	16	35,1		

Соединения 10-14, 19-23, 30-31 проявили умеренное противоаритмическое действие на моделях аритмии, вызванной у крыс аконитином и (или) хлоридом кальция. По противоаритмической активности указанные соединения превосходили новокаиномид, но уступали аймалину. Наиболее активным был 6-дезоксиделькорин (11) [10].

Среди алкалоидов *D. biternatum* (соединения 3-9, 15-17) наиболее токсичными оказались те, которые содержат остаток ароматических кислот - антраноилликоктонин (3), 14-бензоилброунин (15) и 14-бензоилделькозин (16) [10]: в опытах *in vitro* (на прямой мышце живота лягушки при концентрации 10⁻⁶-10⁻⁵ г/л) проявляли свойства антагониста ацетилхолина. В опытах на

наркотизированных кошках эти соединения оказывали гипотензивное и ганглиоблокирующее действие. Наибольшую Н-холинолитическую активность проявил антраноилликоктонин (3) [11]. Алкалоиды 14-бензоилброуниин (15) и 14-бензоилделькозин (16) проявили выраженное противоаритмическое действие на моделях аритмии, вызванных аконитином и/или CaCl_2 [10]. По активности и широте терапевтического действия 14-бензоилброуниин превосходил хинидин, новокаиnamид, этмозин, лидакаин и аймалин.

Таким образом, алкалоиды надземных частей *D. corymbosum* относятся к C_{20} -дитерпеноидным основаниям типа денудатина и C_{19} -нордитерпеноидным основаниям типа ликоктонины. Представители как 1-го, так и 2-го типов обладают умеренной противоаритмической активностью, среди которых наиболее активным является C_{19} -нордитерпеноидный алкалоид 6-дезоксиделькорин (11).

Алкалоиды *D. biternatum* являются представителями C_{19} -нордитерпеноидных оснований. Среди них 14-бензоилброуниин (15) обладает выраженным противоаритмическим действием и представляет практический интерес как лекарственный препарат.

1. Б.Т. Салимов, М.С. Юнусов, Н.Д. Абдуллаев, З.М. Ваисов, *Химия природ. соедин.*, 95 (1985).
2. Б.Т. Салимов, М.С. Юнусов, С.Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 106 (1978).
3. Р. Шакиров, М.В. Тележенецкая, И.А. Бессонова, С.Ф. Арипова, И.А. Исраилов, М.Н. Султанходжаев, В.И. Виноградова, В.И. Ахмеджанова, Т.С. Туляганов, Б.Т. Салимов, В.А. Тельнов, *Химия природ. соедин.*, 410 (1996).
4. Б.Т. Салимов, М.Г. Жамиерашвили, М.С. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 621 (1981).
5. М.Г. Жамиерашвили, В.А. Тельнов, М.С. Юнусов, С.Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 663 (1980).
6. Б.Т. Салимов, М.С. Юнусов, Я.В. Рашкес, С.Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 812 (1979).
7. Б.Т. Салимов, Б. Ташходжаев, М.С. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 86 (1982).
8. Р. Шакиров, М.В. Тележенецкая, И.А. Бессонова, С.Ф. Арипова, И.А. Исраилов, М.Н. Султанходжаев, В.И. Виноградова, В.И. Ахмеджанова, Т.С. Туляганов, Б.Т. Салимов, В.А. Тельнов, *Химия природ. соедин.*, 244 (1996).
9. В.Т. Salimov, *In Proceedings of Second International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNS)*, Eskisehir. P. 56 (1996).
10. Ф.Н. Джахангиров, М.Н. Султанходжаев, Б. Ташходжаев, Б.Т. Салимов, *Химия природ. соедин.*, 254 (1997).
11. Ф.Н. Джахангиров, Б.Т. Салимов, И.А. Бессонова, М.Н. Султанходжаев, *Химия природ. соедин.*, 841 (1995).

Образование пирролин-N-оксидного цикла при взаимодействии α -изонитрозокетонов с енаминами и некоторые реакции полученных соединений

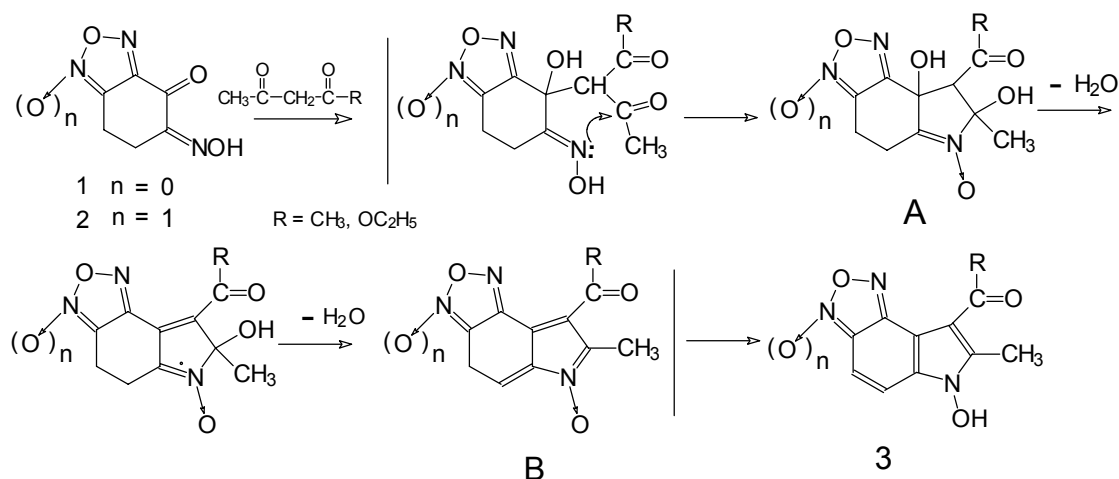
Самсонов В.А.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

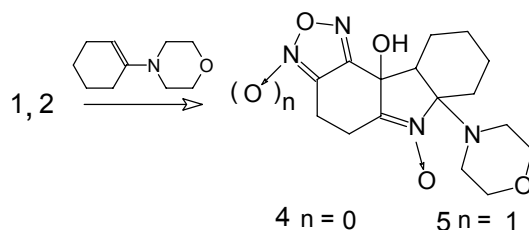
α -Изокетонами называются соединения общей формулы $R_1-C(O)-C(NO\dot{H})-R_2$. Они являются легко доступными соединениями, образуясь с высокими выходами при нитрозировании кетонов, которые имеют в α -положении CH_2 -группу, или при оксимировании соответствующих α -дикетонов [1]. α -Изонитрозокетоны имеют в своем составе 2 функциональные группы – карбонильную, являющуюся центром для нуклеофильной атаки, и оксимную, где атомы кислорода и азота являются центрами для атаки электрофилом. Это позволяет получать на их основе разнообразные азотистые гетероциклы.

Изучая свойства α -изонитрозокетонов – производных тетрагидробензо-фуразана и фуросана (1,2) – мы обнаружили, что они реагируют с β -дикарбонильными соединениями, давая производные 1-гидроксииндола (3) [2]. Предполагаемая последовательность образования этих соединений, вероятно, следующая: реакция начинается с конденсации кетогруппы изонитрозокетонов (1,2) (акцепторные свойства которой усилены за счет фуразанового или фуросанового циклов) с метиленовой группой β -дикарбонильного соединения. Затем происходит нуклеофильная атака «оксимного» атома азота по карбонильному атому С с замыканием пирролин-N-оксидного цикла А, после чего отщепляется молекула воды и образуется промежуточное соединение В, которое далее изомеризуется в 1-гидроксииндол (3)

Схема 1

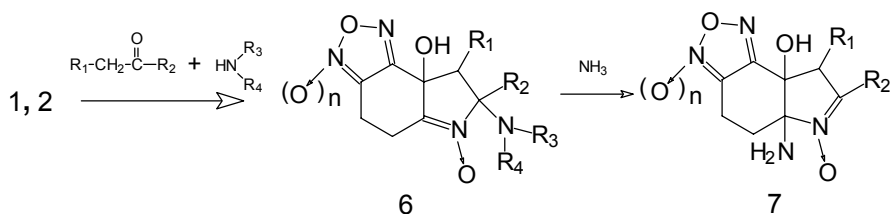


Енамины – более сильные нуклеофилы, чем β -дикарбонильные соединения, поэтому представлялось вероятным, что изонитрозокетоны должны также легко реагировать с енаминами, давая в конечном счете производные индола. Действительно, при взаимодействии изонитрозокетонов (1,2) с енамином – 1-(N-морфолинил)циклогексеном с выходом 80-90% образуются соединения (4,5), которые имеют структуру, включающую в себя пирролин-N-оксидный цикл, т.е. аналогичную структуре А (схема 1).



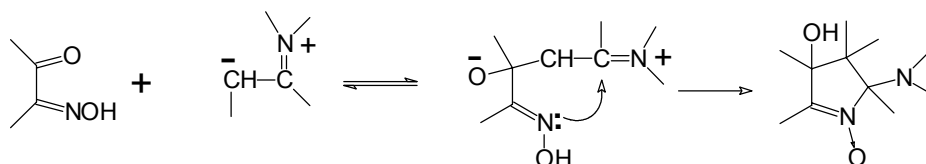
Дальнейшее изучение этой реакции показало, что не обязательно предварительно синтезировать енамины, а можно проводить реакцию, используя изонитрозокетон, кетон или альдегид и амин, при этом образуются соответствующие пирролобензофуразаны (6). Необходимо отметить, что при взаимодействии полученных пирролин-N-оксидов (6) с аммиаком образуются соединения (7).

Схема 3



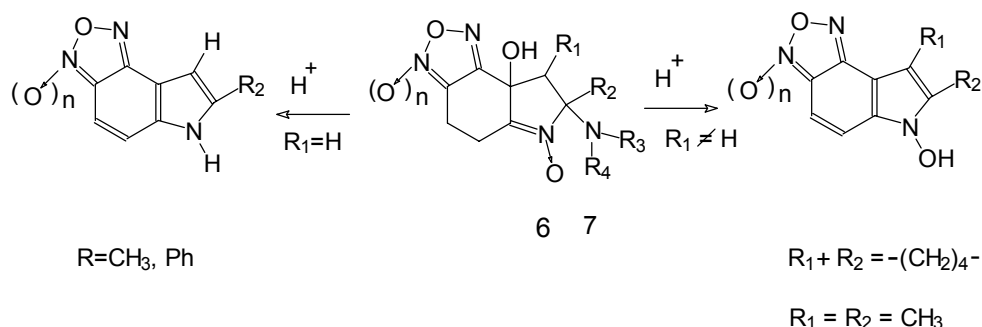
Образование пирролобензофуразанов можно объяснить последовательностью процессов, включающей нуклеофильное присоединение енамина по СО-группе изонитрозокетона, перенос H^+ и, наконец, нуклеофильную атаку оксимного атома N по атому C, приводящую к замыканию пиррольного цикла [3].

Схема 4



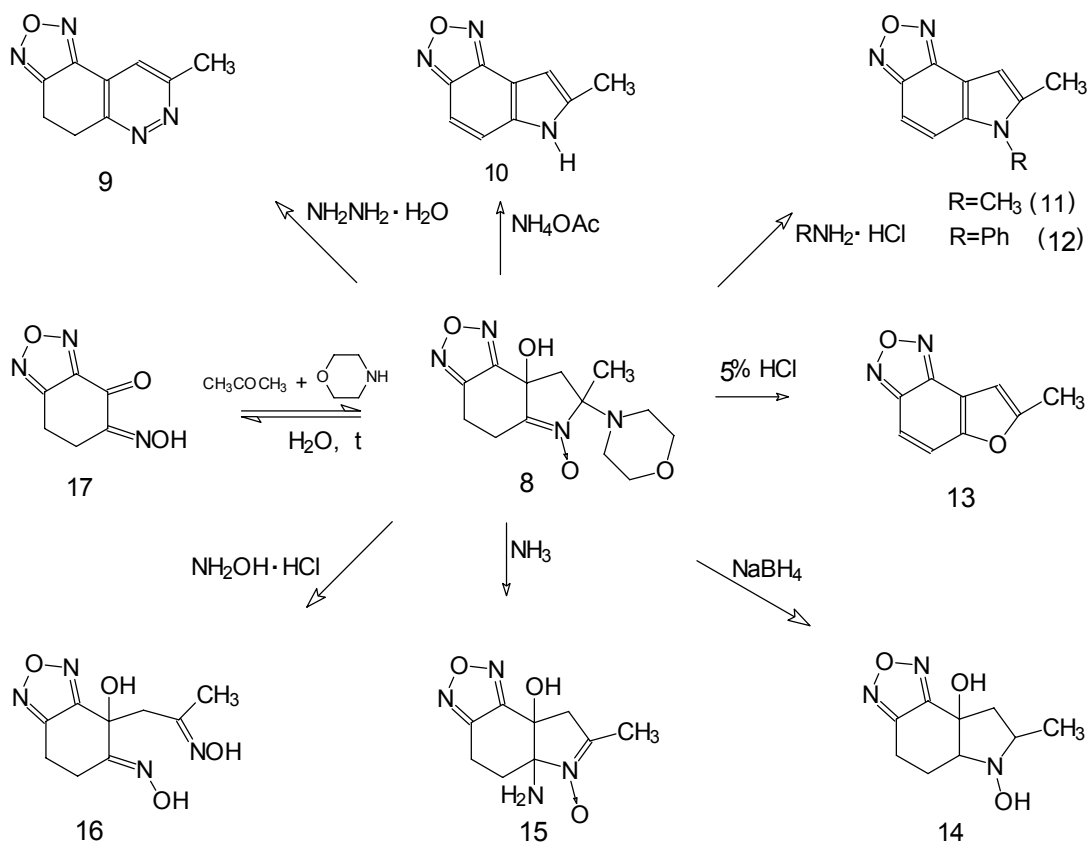
Мы показали на примере алициклического (2,6-диизонитрозоциклогексанона) и ациклического (ω -изонитрозоацетофенона) изонитрозокетонов, что данная реакция является достаточно общей и позволяет получать на основе изонитрозокетонов производные пирролин-N-оксида [4]. В качестве кетонов мы использовали ацетон, циклогексанон, метилэтилкетон, ацетофенон. Недавно показано, что в данную реакцию очень легко вступают альдегиды: ацетальдегид и пропионовый альдегид. [5]. Полученные пирролин-N-оксиды - бесцветные кристаллические соединения. В связи с тем, что их молекулы содержат несколько ассиметрических центров, образуется, как правило, смесь диастереомеров, хотя имеются и исключения, например, соединения (4,5) по данным ЯМР представляют собой индивидуальные диастереомеры.

Были изучены некоторые свойства полученных соединений. Под действием кислоты производные пирролин-N-оксида (6) и (7) превращаются в производные индола, причем если $R_2 = H$, то продуктами реакции являются производные 1-Н-индола, а если R_2 отличен от H, то производные 1-гидроксииндола.



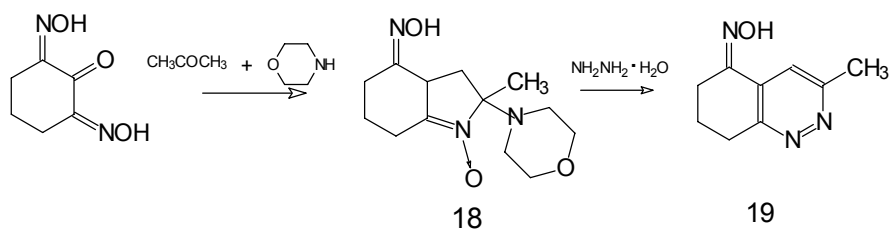
Эта реакция аналогична образованию 1-гидроксииндолов из β -дикетонильных соединений (схема 1). На примере соединения (8) было показано, что пирролин-N-оксиды являются скрытыми 1,4-дикетонильными соединениями и вступают в реакции, характерные для этих соединений [6]. Например, при взаимодействии соединения (8) с гидразингидратом образуется производное циннолина (9), с аминами – производные индола (10, 11, 12), при нагревании с кислотой – производное бензофурана (13). Кроме того, для соединения (8) наблюдаются также реакции, характерные для нитронов. Восстановление NaBH_4 приводит к (14), обработка аммиаком дает (15), а при действии гидроксилана или нагревании с водой происходит раскрытие цикла с образованием соединений (16, 17).

Схема 6



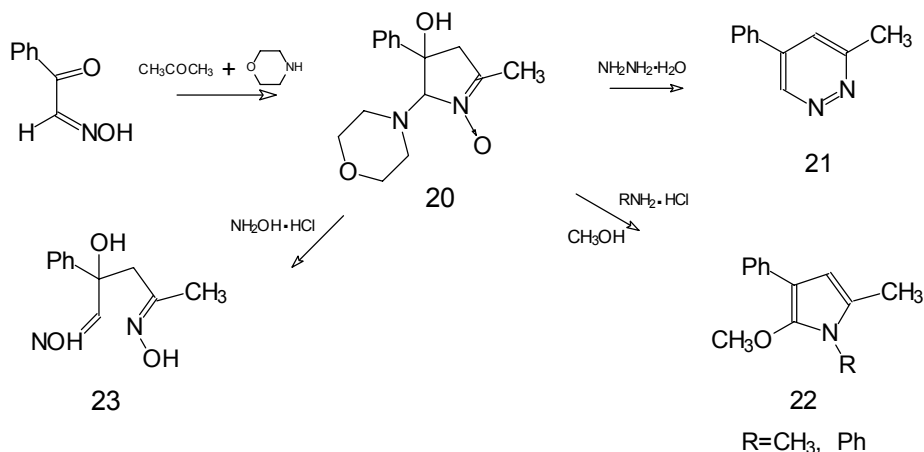
Производное пирролин-N-оксида (**18**), полученное из 2,6-диизонитрозоциклогексана, при взаимодействии с гидразингидратом образует оксим тетрагидроциннолина (**19**) [6].

Схема 7



Аналогичным образом ведет себя производное пирролин-N-оксида (**20**), полученного из ω -изонитрозоацетофенона. При взаимодействии с гидразингидратом образуется производное пиридазина (**21**), с аминами – производное пиррола (**22**). При действии гидроксилamina происходит раскрытие цикла с образованием 1,4-диоксима (**23**) [6].

Схема 8



Таким образом, показано, что производные пирролин-N-оксида, полученные из изонитрозо-кетонов и енаминов, представляют собой удобные синтетические эквиваленты 1,4-дикарбонильных соединений в синтезе различных гетероциклов, таких как производные индола, циннолина, пиридазина, пиррола и др. Предложенный путь превращения изонитрозокетонов в эти соединения может быть полезен как в синтезе гетероциклов, так и в синтезе иных органических соединений.

1. О. Тоустер // *Органические реакции*. Сборник 7. Иностранная литература, Москва, 1956, с. 409-475.
2. В.А. Самсонов, Л.Б. Володарский // *ХГС*, № 12, 1676-1678 (1993).
3. В.А. Самсонов, Л.Б. Володарский, И.Ю. Багрянская, Ю.В. Гатилов, К.Э. Лакман // *ХГС*, № 2, 199-208 (1994).
4. В.А. Самсонов, Л.Б. Володарский, И. Ю. Багрянская, Ю. В. Гатилов // *ХГС*, № 8, 1055-1061 (1996).
5. В.А. Самсонов. Тезисы данного доклада.
6. В.А. Самсонов, Л.Б. Володарский // *ХГС*, № 3, 303-307 (1998).

Синтез гетероциклических соединений на основе 2-иминокумарина

У1

Силин А.В.¹, Никитченко В.М.¹, Горобец Н.Ю.¹, Борисов А.В.¹, Чувев В.П.²

¹Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина
61077, Харьков, пл. Свободы, 4

²ЗАО «ВладМиВа»
308002, Белгород, ул. Мичурина, 39а

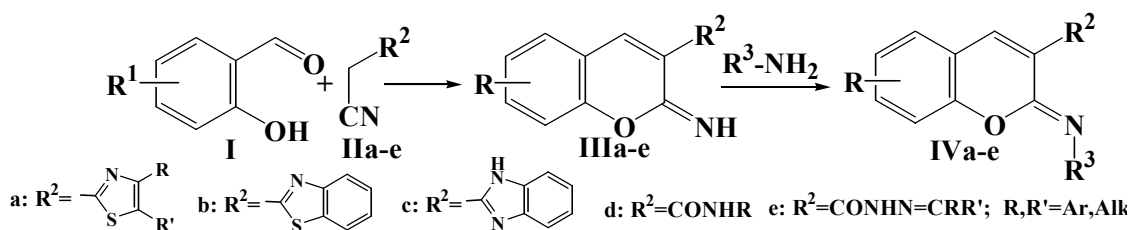
Введение

В последние десятилетия интерес исследователей к соединениям, содержащим 2-иминокумариновый структурный фрагмент, возрос не только благодаря тому, что они применяются в качестве люминесцентных красителей [1], обладают интересной биологической активностью [2], но и благодаря их нетривиальной реакционной способности, которую можно использовать в синтезе массивов потенциально биологически активных веществ. Наличие в 2-иминокумаринах C=N-связи, дополнительно поляризованной влиянием 2H-хроменового цикла, способного эффективно делокализовывать положительный заряд, дает таким соединениям возможность реагировать как с нуклеофильными, так и с электрофильными реагентами. Кроме того, легкость разрыва 1,2-O-C-связи и возможность вращения вокруг 3,4-C=C-связи обуславливает существование реакций рециклизации [3,4]. В данной работе нами показаны некоторые возможности использования синтетического потенциала 2-иминокумаринов в синтезе массивов потенциально биологически активных производных 2-иминокумарина.

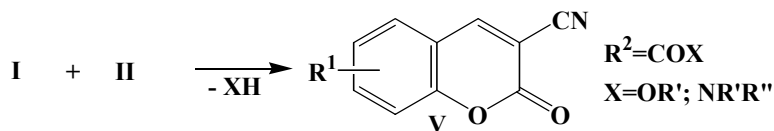
Синтез

Наиболее широко известной и используемой реакцией синтеза N2-незамещенных 2-иминокумаринов (III) является реакция Кневенагеля. По этой реакции исходя из метилен-активных нитрилов (II: малондинитрил, эфиры циануксусной кислоты, циан(тио)ацетамид и его N-замещенные, гетарилацетонитрилы различного строения и др.) и производных салицилового альдегида (I) можно получать с достаточно высокими выходами соединения III, которые в дальнейшем могут быть преобразованы в N-замещенные производные (IV):

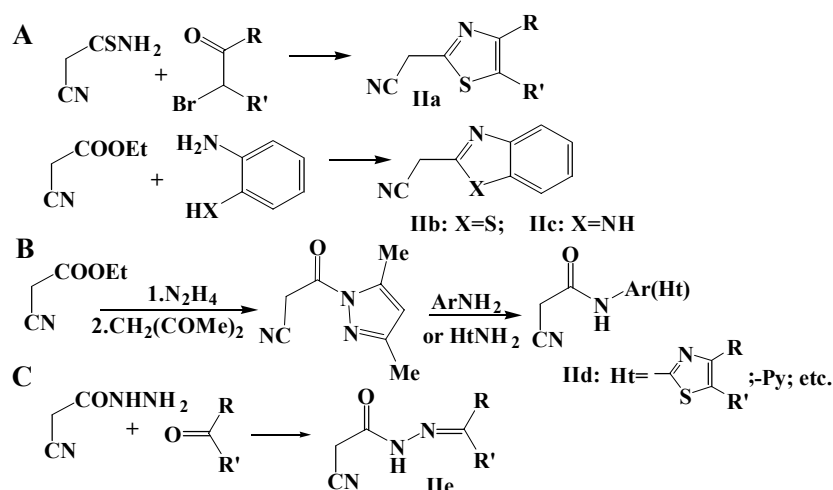
Схема 1



Первое взаимодействие легко проходит при кипячении смеси реагентов в изопропиловом спирте в присутствии каталитического количества пиперидина. Данная методика в подавляющем большинстве случаев приводит к хорошим выходам 2-иминокумаринов, используемых в следующей реакции, часто без предварительной очистки. В случае использования в качестве метиленактивных нитрилов (II) эфиров циануксусной кислоты или ее N,N-дизамещенных амидов реакция может осложняться побочным образованием нитрила кумарин-3-карбоновой кислоты:



Для получения рядов метиленактивных нитрилов (II) мы использовали 3 пути модификации карбоксильной группы циануксусной кислоты: получение гетарилацетонитрилов (путь А, IIa,b,c), амидов циануксусной кислоты (путь В, IId,) и ее гидразидов (путь С, IIe):



Перечисленными реакциями не ограничиваются возможности трансформации производных циануксусной кислоты в метиленактивные нитрилы. Рассмотрим вкратце показанные выше пути.

Путь А. 2-Цианометилбензимидазол получают нагреванием смеси циануксного эфира с орто-фенилендиамин [5]; аналогично можно получить 2-цианометилбензотиазол.

Путь В. Основой данного пути является цианацетилирование аминов синтетическим эквивалентом хлорангидрида циануксусной кислоты – 1-цианоацетил-3,5-диметилпиразола [6]. С использованием этого реагента удастся цианацетилировать не только ароматические и гетероциклические соединения разной основности, но и гидразины, гидразиды кислот и др. Однако для цианацетилирования алифатических аминов (метиламин, морфолин и др.) удобнее использовать непосредственное взаимодействие циануксусного эфира с амином.

Следует отметить, что использование реакции Ганча дает возможность значительно расширить массивы получаемых соединений, так как в этом случае существует возможность сравнительно легко варьировать радикалы R и R', используя соответствующие α-бромкетоны.

Путь С. Использование гидразонов на основе гидразида циануксусной кислоты открывает широкие горизонты для увеличения набора метиленактивных нитрилов (II). Подобные гидразоны легко получают при взаимодействии гидразида циануксусной кислоты с карбонильными соединениями при кислотном катализе.

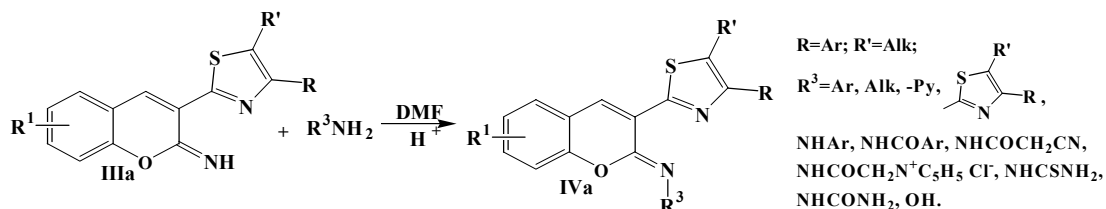
Таким образом, из вышеописанных метиленактивных нитрилов (II) и салициловых альдегидов мы получали N2-незамещенные иминокумарины (III), являющиеся исходными для синтеза целевых массивов потенциально биологически активных производных N2-замещенных 2-иминокумаринов.

1. Синтез N2-замещенных 3-гетарил-2-иминокумаринов (IVa,b,c). Для выбора оптимальных условий синтеза N2-замещенных 3-гетарил-2-иминокумаринов (IVa,b,c) исходные 2-иминокумарины IIIa,b,c вводились в реакции с соответствующими аминопроизводными в различных условиях. Установлено, что наиболее универсальным методом синтеза является взаимодействие

3-гетерил-2-иминокумаринов с N-нуклеофилами в кипящем ДМФА в присутствии каталитического количества серной кислоты и последующим разбавлением реакционной среды метанолом. Вследствие хорошей растворимости N2-алкилпроизводных в смеси ДМФА-метанол в случае продуктов конденсации с алифатическими аминами реакционную смесь разбавляли водой.

Таким способом были получены ряды N2-арил-3-[4-(4-R-5-R'-фенил)тиазол-2-ил]-2-иминокумаринов (IVa):

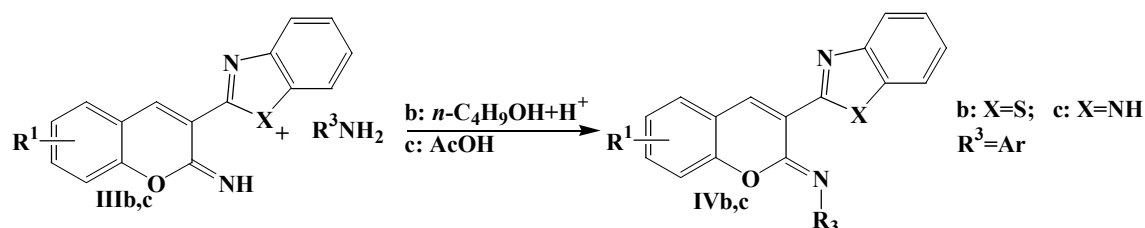
Схема 4



В реакцию легко вступают ароматические амины различной основности (от *n*-диметиламиноанилина до *p*-нитроанилина), гетероциклические амины, производные гидразина и гидроксилламин. В случае пространственно затрудненного *o*-броманилина продукт реакции выделить не удалось. Влияние других *орто*-заместителей сказывается лишь на выходе конечных соединений.

Для синтеза N2-замещенных 3-бензтиазолил-2-иминокумаринов (IVb) более удобно использовать другие условия (кислый катализ в бутаноле-1; схема 5, X=S):

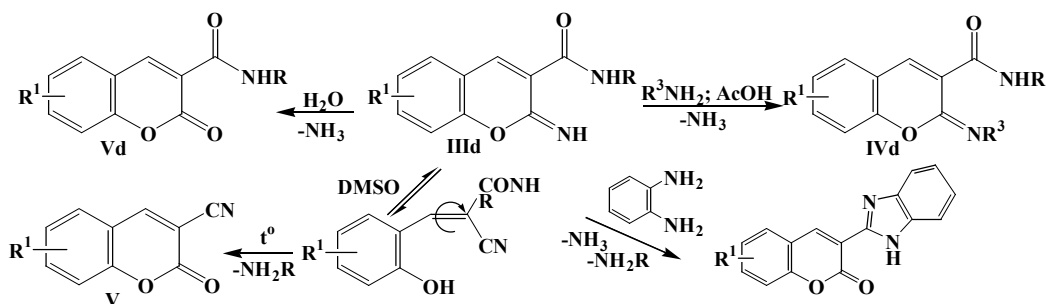
Схема 5



В то же время для синтеза N2-замещенных 3-бензоимидазолил-2-иминокумаринов (IVc) наиболее подходящей средой оказалась ледяная уксусная кислота (схема 5, X=NH).

2. Синтез N2-замещенных 2-иминокумарин-3-карбоксамидов (IVd). Несмотря на кажущуюся простоту используемого взаимодействия 2-иминокумаринов (IIIId) с R^3NH_2 , 2-иминокумарин-3-карбоксамиды могут вести себя неоднозначно в ходе реакции, поэтому помимо целевых соединений IVd могут образовываться и побочные продукты:

Схема 6



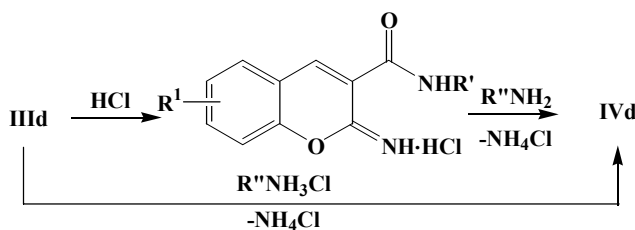
Для выбора оптимальных условий получения соединений IVd необходимо определить и условия целевой конденсации, и условия протекания побочных реакций.

Обычно омыление 2-иминокумаринов (III_d), проводимое в кислой водно-спиртовой среде, приводит к низким выходам кумаринов Vd. Мы нашли, что в смеси ДМФА-вода в присутствии HCl и при нагревании реакция проходит быстро и с высокими выходами.

Таутомерное превращение 2-иминокумарин-3-карбоксамидов (III_d) в среде ДМСО-D₆ (схема 6) изучено методами ЯМР-спектроскопии [7]. Было показано, что в среде ДМСО-D₆ эти соединения частично превращаются в ациклические салицилиденцианацетамиды. Ранее [8] нами было показано, что при нагревании иминокумаринов III_d в высококипящих основных апротонных растворителях эти соединения рециклизуются в нитрилы V (схема 6). В ходе данной работы обнаружилось, что это превращение происходит также и в уксусной кислоте при нагревании. Очевидно, что первой стадией данной рециклизации является таутомерное превращение. Роль среды состоит в переносе протона. Это подтверждается тем, что в случае N2-замещенных 2-иминокумарин-3-карбоксамидов (Vd) в аналогичных условиях рециклизация не наблюдается.

Известно [9] описание синтеза N2-замещенных 2-иминокумарин-3-карбоксамидов (IVd) из соответствующих N2-незамещенных 2-иминокумарин-3-карбоксамидов и анилинов в присутствии эквимольного количества HCl:

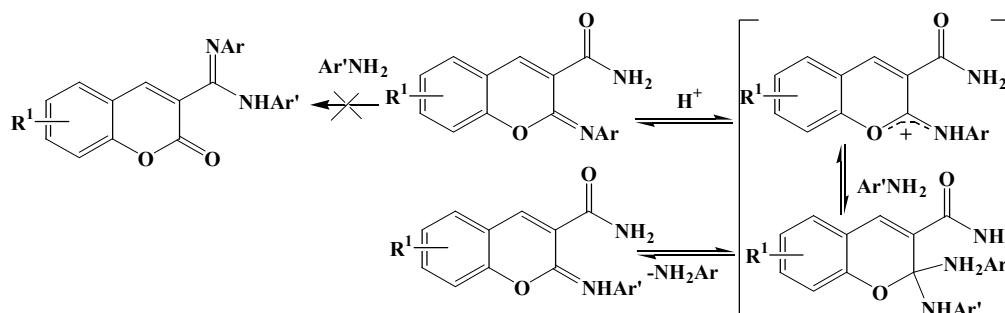
Схема 7



Мы нашли, что удобнее проводить это взаимодействие в уксусной кислоте, если исходить из оснований реагирующих соединений. Уксусная кислота в этом случае выполняет роль и растворителя, и катализатора. При этом, чтобы избежать рециклизации в нитрилы V (схема 6), иминокумарины III_d следует нагревать в уксусной кислоте в присутствии избытка амина. Как будет показано далее, избыток амина не может приводить к побочным продуктам. Были предприняты попытки получить продукты реакции 7-диэтиламино-2-иминокумарин-3-карбоксамидов с алкиламинами, α-аминопиридином и 2,6-диметиланилином в различных условиях (в уксусной кислоте, в спирте в присутствии эквимольного количества HCl исходя из перхлората иминокумарина и амина в изопропанол), однако все они не увенчались успехом.

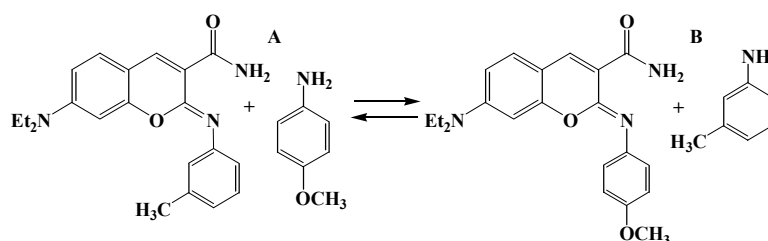
Известно [3], что при взаимодействии 2-иминокумаринов III_d с такими бинуклеофилами как, например, *орто*-фенилендиамин образуются продукты рециклизации – 3-(бензоимидазол-2-ил)кумарины (схема 6). Подобное превращение можно ожидать и при реакции соединений III_d с двумя эквивалентами амина (схема 7). Однако выяснилось, что при кипячении N2-Ar-2-иминокумарин-3-карбоксамидов IV_d с избытком ArNH₂ в уксусной кислоте (так же как и в изопропанол или бутанол-1) в присутствии каталитического количества H₂SO₄ образования новых продуктов не наблюдается, а при использовании Ar'NH₂ в реакционной смеси наблюдается медленное накопление N2-Ar'-2-иминокумарин-3-карбоксамидов. В системе через определенное время (быстрее всего в бутанол-1; ~9 ч. кипячения) устанавливается равновесие:

Схема 8



Механизм этого процесса, по-видимому, аналогичен механизму реакции гидролиза – протонирование, нуклеофильная атака и уход одного из аминов, однако в отличие от гидролиза в данном случае все стадии обратимы (схема 8). Для подтверждения вывода о наличии равновесия нами был поставлен эксперимент, в котором равновесное состояние достигалось с противоположных сторон – А и В:

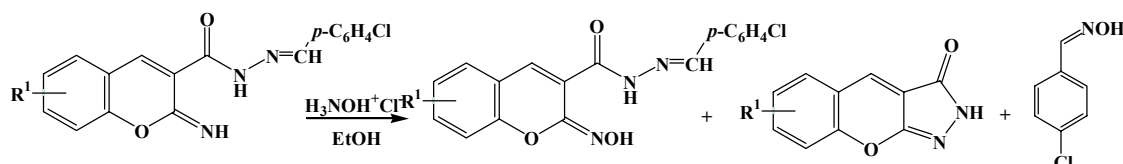
Схема 9



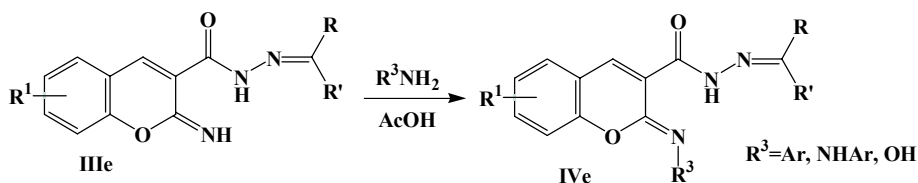
Добавлением к равновесной смеси гексана мы добивались максимально возможного осаждения иминокумаринов. Соотношение концентраций продуктов определялось методом ПМР. Было найдено, что равновесие смещено в сторону В, т.е. в сторону образования продукта конденсации иминокумарина с более нуклеофильным анилином (*para*-анилидином).

3. Синтез N2-замещенных гидразонов 2-иминокумарин 3-карбоновой кислоты (IVe). Хотя синтез некоторых иминокумаринов IVe описан в литературе [10], представленные методики нельзя использовать для синтеза массивов соединений не только из-за отсутствия данных о синтезе таких производных с различными заместителями, но и вследствие образования побочных продуктов:

Схема 10



Мы обнаружили, что при проведении реакции в уксусной кислоте соединения IVe получают с хорошими выходами и без побочных продуктов:



В реакцию, помимо гидросиламина, вступают фенилгидразин и ароматические амины.

Таким образом, в работе показаны пути синтеза гетероциклических систем на основе 2-иминокумарина. Использование рассмотренных взаимодействий открывает новые возможности получения больших массивов потенциально биологически активных соединений, содержащих 2-иминокумариновый или кумариновый фрагменты.

Экспериментальная часть

Синтез N2-замещенных 3-тиазолил-2-иминокумаринов (IVa, схема 4). Раствор, содержащий 2-иминокумарин IIIa (0,006 моль), аминопроизводное (0,01 моль) и 2-3 капли 10%-ного раствора H_2SO_4 в 3-4 мл ДМФА кипятят ~20 мин. К охлажденной смеси добавляют 20-25 мл метанола (для $\text{R}^3 = \text{Alk}$, воды). Продукт фильтруют и перекристаллизовывают (обычно из PhMe или CH_3CN).

Синтез N2-замещенных 3-бензотиазолил-2-иминокумаринов (IVb, схема 5, X = S). Смесь 2-иминокумарина IIIb (0,006 моль) и аминопроизводного (0,01 моль) растворяют в минимальном количестве бутанола-1 при нагревании, добавляют 3-5 капель 10%-ного раствора H_2SO_4 в бутаноле-1 и кипятят 40-60 мин. Охлаждают, продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают (обычно из CH_3CN или бутанола-1).

Синтез N2-замещенных 3-бензоимидазолил-2-иминокумаринов (IVc, схема 5, X = NH). Смесь 2-иминокумарина IIIc (0,006 моль) и аминопроизводного (0,01 моль) растворяют в минимальном количестве уксусной кислоты при нагревании. Кипятят ~15 мин, охлаждают, добавляют ~5 мл воды. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают (обычно из CH_3CN или бутанола-1).

Синтез N2-замещенных 2-иминокумарин-3-карбоксамидов (IVd, схема 6). Аминопроизводное (0,01-0,015 моль) растворяют в 5-10 мл уксусной кислоты (в зависимости от растворимости 2-иминокумарина IIIд), добавляют измельченный 2-иминокумарин IIIд и медленно, при перемешивании, нагревают до кипения. Кипятят ~15 мин, охлаждают, добавляют 5-10 мл воды. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают (обычно из CH_3CN , бутанола-1 или AcOH).

Синтез N2-замещенных гидразонов 2-иминокумарин 3-карбоновой кислоты (IVe, схема 11). К взвеси 2-иминокумарина IIIe (0,006 моль) в 10-20 мл уксусной кислоты добавляют аминопроизводное (0,007 моль), и смесь нагревают до гомогенизации и оставляют на ~2 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают (обычно из CH_3CN или бутанола-1).

Структура и индивидуальность полученных соединений была подтверждена методами ПМР, элементного анализа и ТСХ.

1. М.М. Asimov, V.M. Nikitchenko, A.I. Novikov, A.N. Rubinov // *Chem. Phys. Lett.* 149, № 2, 140-145 (1988).
2. T.R. Bruke, B. Lim, V.E. Marquez, Z.-H. Li, J.B. Bolen, I. Stefanova, I.D. Horak // *J. Med. Chem.* 36, № 4, 425-432 (1993).
3. С.Н. Коваленко, В.А. Зубков, В.П. Черных, А.В. Туров, С.М. Ивков // *ХТС.* № 2, 186-192 (1996).
4. Y.V. Bilokin, M.V. Vasylyev, O.V. Branytska, S.M. Kovalenko, V.P. Chernykh // *Tetrahedron.* 55, 13757-13766 (1999).
5. R.A.B. Copeland, A.R. Day // *J. Am. Chem. Soc.* 65, 1072-1075 (1943).
6. R. Balieki, P. Nantha-Namirski // *Acta Polona Pharm.* 45, № 1, 1-6 (1988).
7. C.N. O'Callaghan, T.B.H. McMurry, J.E. O'Brien // *J. Chem. Soc. Perkin II.* № 2, 425-429 (1998).
8. А.В. Силин, Н.Ю. Горобец, К.М. Сытник, В.М. Никитченко // *Вестник Харьковского университета. Химические науки.* № 1, 274- 277 (1997).
9. В.А. Зубков, С.Н. Коваленко, В.П. Черных, С.М. Ивков // *ХТС.* № 6, 760-766 (1994).
10. C.N. O'Callaghan // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I.* 1335-1337 (1980).

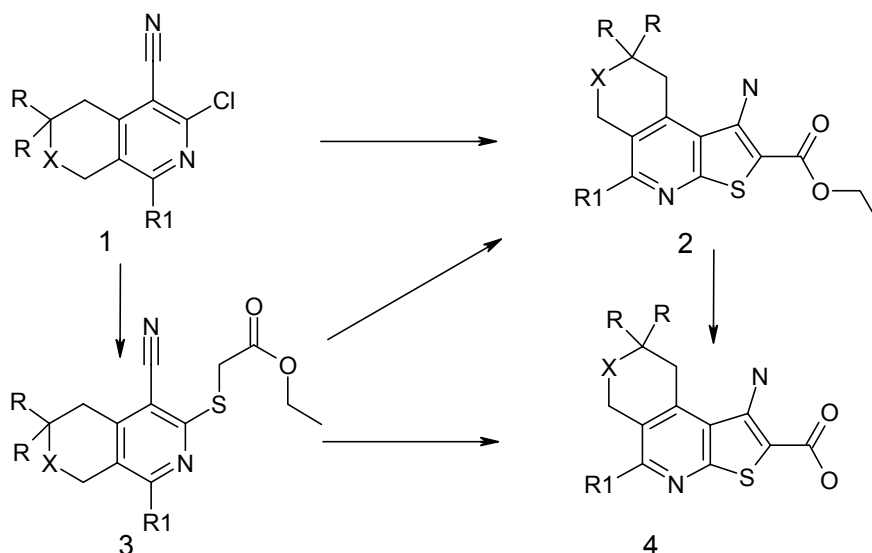
Синтез новых, конденсированных, биологически активных производных пирано[3,4-с]пиридинов и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов

Сиракян С.Н., Пароникян Е.Г., Норавян А.С.

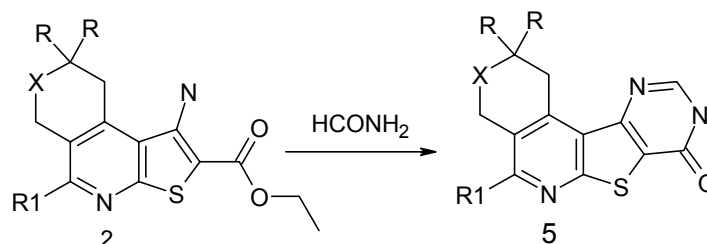
Институт тонкой органической химии НАН Республики Армения
375014, Ереван, пр. Азатутяна, 26

Литературные данные, а также наши исследования в области химии и биологии конденсированных пиридинов показали целесообразность продолжения работ по синтезу новых конденсированных соединений [1-4].

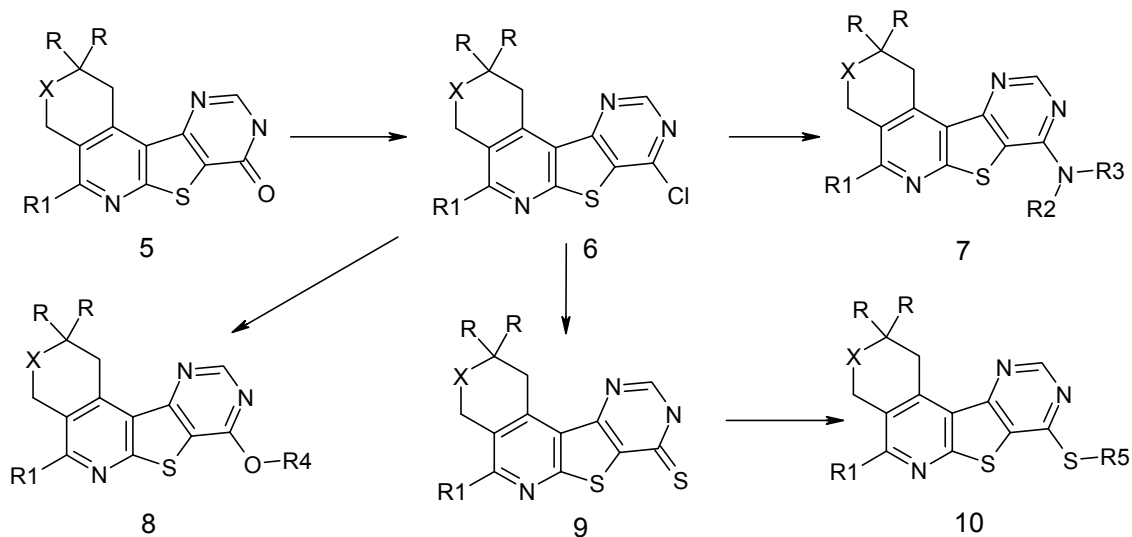
В продолжении наших исследований по синтезу новых гетероциклических систем на основе пирано[3,4-с]пиридинов и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов [5-7] в настоящей работе сообщается о разработке методов получения производных тиено[3,2-d]пиримидинов. В качестве исходных соединений использованы ранее полученные хлорпроизводные 1, которые при взаимодействии с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты превращены в конденсированные тиофены 2 [8,9]. Надо отметить, что проведение реакции при комнатной температуре приводит к выделению промежуточных соединений 3. Если реакции проводятся при кипячении и в избытке щелочи, то одновременно происходит гидролиз сложноэфирной группы (4).



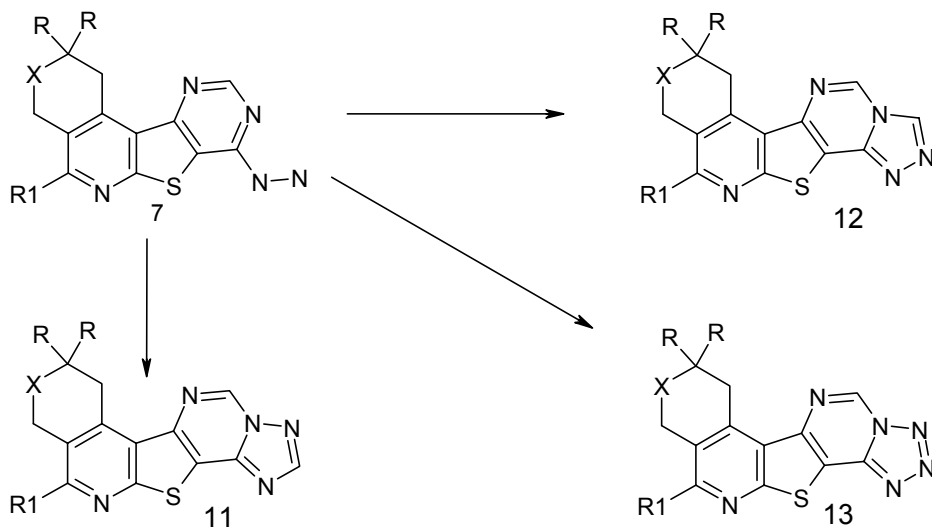
Наличие в тиофеновом кольце соединений 2 удобных функциональных групп позволило осуществить циклизацию путем конденсации последних с формамидом. В итоге синтезированы конденсированные тиено[3,2-d]пиримидин-8-оны 5.



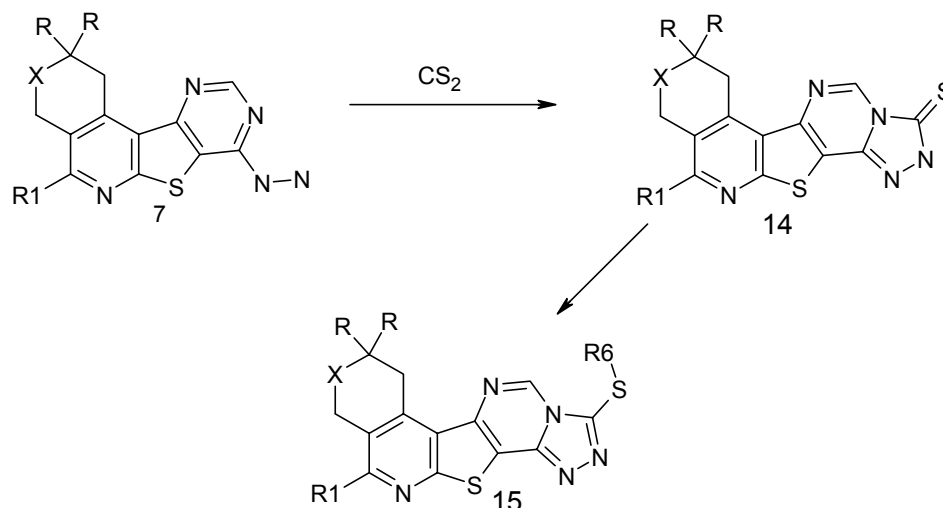
Далее проведены некоторые превращения соединений 5. В частности, получены хлорпроизводные 6, атомы C1 которых замещены различными аминами (7) или тиогруппой (8) (под действием тиомочевины). Получены также алкокси- и тиоалкильные производные 9, 10.



Взаимодействием 8-гидразинотиено[3,2-]пиримидинов 7 с ортомуравьиным эфиром и муравьиной кислотой синтезированы изомерные пентациклические триазоло[1,5-с]- и триазоло[4,3-с]пиримидины 11, 12. Под действием нитрита натрия в уксусной кислоте получены тетразоло[1,5-с]пиримидины 13.



Для введения в триазольное кольцо тиогруппы нами осуществлено взаимодействие соединения 7 с CS₂ в Py. Алкилированием триазоло[4,3-с]пиримидин-3-тионов 14 получены соответствующие тиоалкилпроизводные 15.



1. P.M. Gilis, A. Haemers, P.R. Pattin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **13**, 533 (1978).
2. Y. Tamura, L.C. Chen, M. Fujita, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1257 (1982).
3. Е.Г. Пароникян, С.И. Сиракянян, С.В. Линдеман, М.С. Алексанян, А.А. Карапетян, А.С. Норавян, Ю.Т. Стручков, *ХГС*, **8**, 1137-1142 (1989).
4. Е.Г. Пароникян, Г.В. Мирзоян, А.С. Норавян, С. А. Варганян, *ХГС*, **7**, 989-992 (1987).
5. Е.Г. Пароникян, С.И. Сиракянян, А.С. Норавян, *ХГС*, **9**, 1260-1262 (1997).
6. Е.Г. Пароникян, С.И. Сиракянян, А.С. Норавян, *ХГС*, **12**, 1683-1687 (1993).
7. Е.Г. Пароникян, С.И. Сиракянян, А.С. Норавян, Э.М. Арзанунц, Р.Г. Пароникян, И.С. Саркисян, И.Е. Акопян, *Хим. фарм. ж.*, **1**, 20-22 (1994).
8. Е.Г. Пароникян, Г.В. Мирзоян, А.С. Норавян, Э.М. Арзанунц, Р.С. Сукасян, И.С. Саркисян, И.М. Казарян, И.А. Джагацпанян, *Хим. фарм. ж.*, **10**, 34-36 (1997).
9. Пат. 1460984 РФ, *Бюлл. изобр.* **29**, 321, 1995.

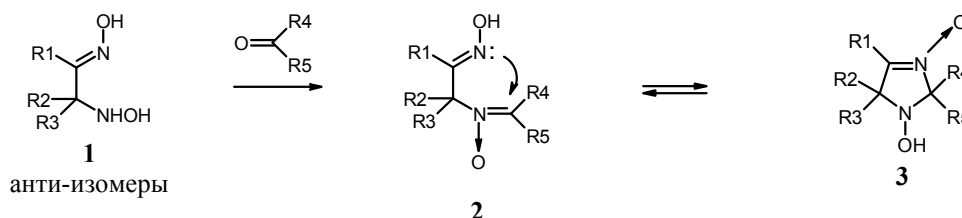
Азотистые гетероциклы на основе α - и β -гидроксиламинооксимов

Тихонов А.Я.

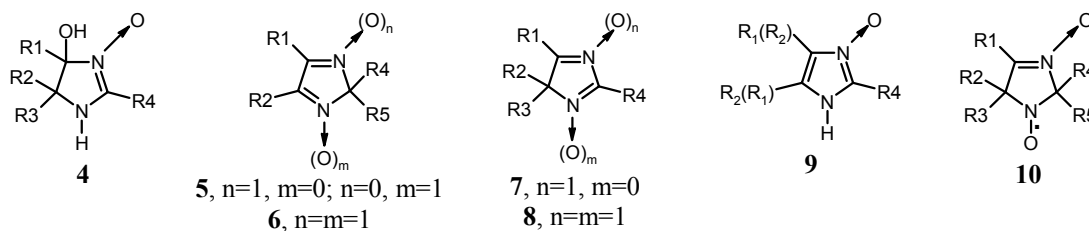
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

Особенностью α - и β -гидроксиламинооксимов является наличие в этих соединениях двух реакционноспособных групп (оксимной и гидроксиламинной), в каждой из которых атом азота связан с атомом кислорода. Это позволяет получать на их основе азотистые гетероциклы, содержащие связь азот-кислород, в том числе N-оксиды гетероциклов и нитроксильные радикалы [1].

Конденсация анти-изомеров α -гидроксиламинооксимов (**1**) с монокарбонильными соединениями приводит к ациклическим нитронам (**2**), 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксидам (**3**) или их таутомерной смеси [1-3]. Реакцию третичных α -гидроксиламинооксимов (**1**) с кетонами катализирует ацетат аммония [4].



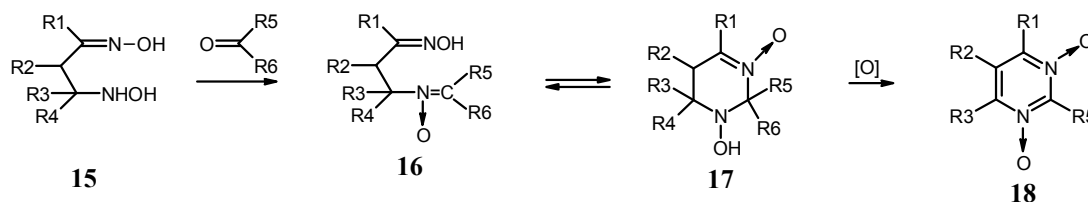
Взаимодействие α -гидроксиламинооксимов (**1**) с альдегидами, содержащими мощные акцепторные группы (R^4 = 2- и 4-пиридил, R^5 = H), сопровождается перегруппировкой 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксидов (**3**) в 2-имидазолин-3-оксиды (**4**) [2]. На основе 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксидов (**3**) были получены как гидрированные производные имидазола (изомерные N-оксиды 2Н-имидазолов (**5**) [1], 2Н-имидазол-1,3-диоксиды (**6**) [5], 4Н-имидазол-1-оксиды (**7**) и 4Н-имидазол-1,3-диоксиды (**8**) [3, 6, 7]), так и изомерные ароматические N-оксиды (N-гидроксиимидазола (**9**) [1]. Самостоятельный интерес представляют нитроксильные радикалы (**10**), образующиеся при окислении 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксидов (**3**), синтез, химические превращения и применение которых уже подробно обсуждались (см. [8]).



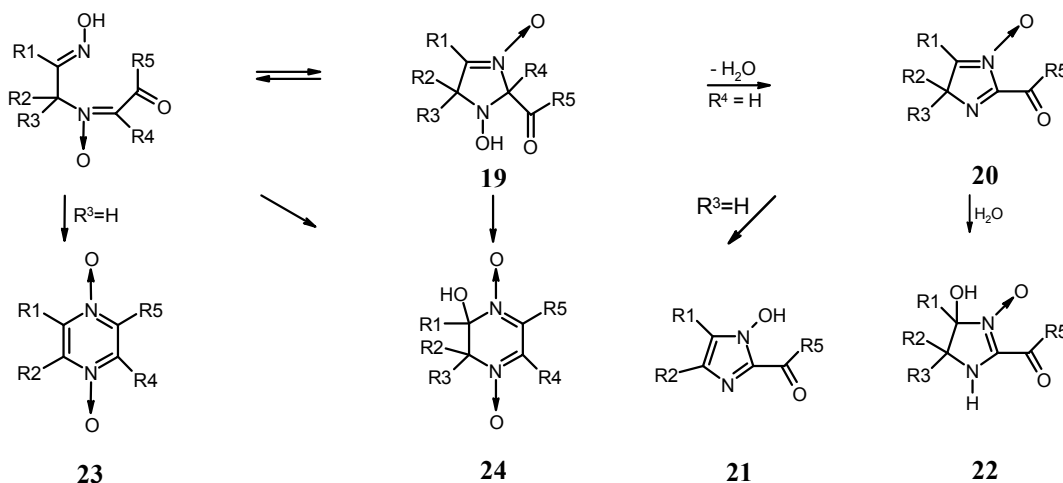
Конденсация син-изомеров α -гидроксиламинооксимов (**11**) с алифатическими альдегидами приводит к нитронам (**12**), 5-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,2,5-оксадиазинам (**13**) или их таутомерной смеси, что указывает на сохранение конфигурации оксимной группы в условиях реакции. Окисление оксадиазинов (**13**) двуокисью свинца приводит к соединениям с фиксированным циклом 6Н-1,2,5-оксадиазин-5-оксида (**14**) [1].

β -Гидроксиламинооксиды (**15**), как и α -гидроксиламинооксиды, легко вступают в реакцию с монокарбонильными соединениями с образованием нитронов (**16**), тетрагидропиримидин-

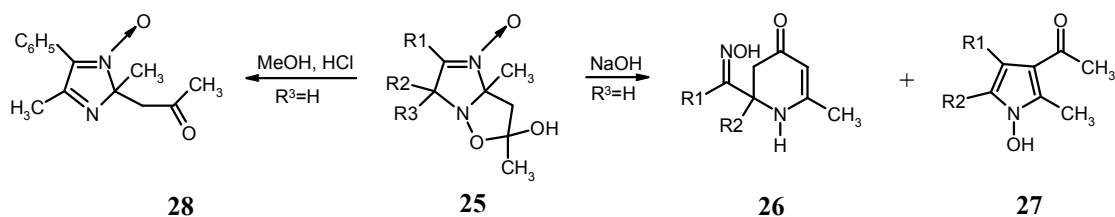
3-оксидов (**17**) или их таутомерной смеси [9]. Окисление продуктов конденсации β -гидроксиламинооксимов с алифатическими альдегидами двуокисью марганца или перекисью никеля приводит к пиримидин-1,3-диоксидам (**18**) или тетрагидрохиназолин-1,3-диоксидам (**18**, $R^2+R^3=(CH_2)_4$) [9], которые явились исходными для синтеза функциональных производных моно- и ди-N-оксидов пиримидинов [9, 10]. Указанный выше путь синтеза пиримидин-1,3-диоксидов на сегодня является единственным способом получения алкил(арил) пиримидин-1,3-диоксидов [9, 10].



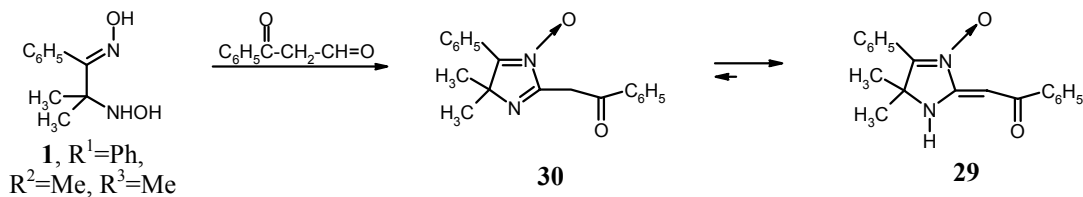
Результат реакции анти-изомеров α -гидроксиламинооксимов (**1**) с 1,2-дикарбонильными соединениями зависит от природы реагентов и условий реакции. Так, например, были получены как 2-ацилпроизводные 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксида (**19**), 4Н-имидазол-1-оксида (**20**), 1-гидроксиимидазола (**21**), 2-имидазолин-3-оксида (**22**), так и пиазин-1,4-диоксида (**23**), 2,3-дигидропиазин-1,4-диоксида (**24**) [1, 9, 11–14]. Показано, что 2-ацил-1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксиды (**19**, $R^4 = CH_3$) превращаются в пиазин-1,4-диоксиды (**23**) и (**24**) [13, 14]. Пиазино[3,4-*b*]пиазин-1,4-диоксиды были получены конденсацией α -гидроксиламинооксимов на основе триацетонамина с диацетилем [12].



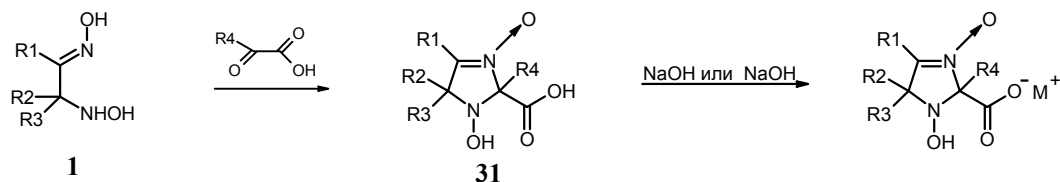
При взаимодействии вторичных α -гидроксиламинооксимов (**1**, $R^3=H$) с ацетилацетоном (1,3-дикарбонильным соединением) образуются имидазо[1,2-*b*]изоксазолы (**25**), которые при действии щелочи превращаются в тетрагидропиазидоны (**26**), а также (в небольших количествах) 3-ацетил-1-гидрокси-1-пирролы (**27**) [15]. Действие HCl на имидазо[1,2-*b*]изоксазол (**25**, $R^1=Ph$, $R^2=Me$, $R^3=H$) приводит к 2-ацетонил-2Н-имидазолу (**28**), который при действии щелочи количественно превращается в соответствующий тетрагидропиазидон (**26**). Имидазо[1,2-*b*]изоксазол (**25**, $R^1=Ph$, $R^2=R^3=Me$) образуется при взаимодействии третичного α -гидроксиламинооксима с ацетилацетоном при использовании ацетата аммония в качестве катализатора. Окисление имидазо[1,2-*b*]изоксазола (**25**, $R^1=Ph$, $R^2=R^3=Me$) привело к соответствующему стабильному нитроксильному радикалу 2-ацетонил-3-имидазолин-3-оксида [4].



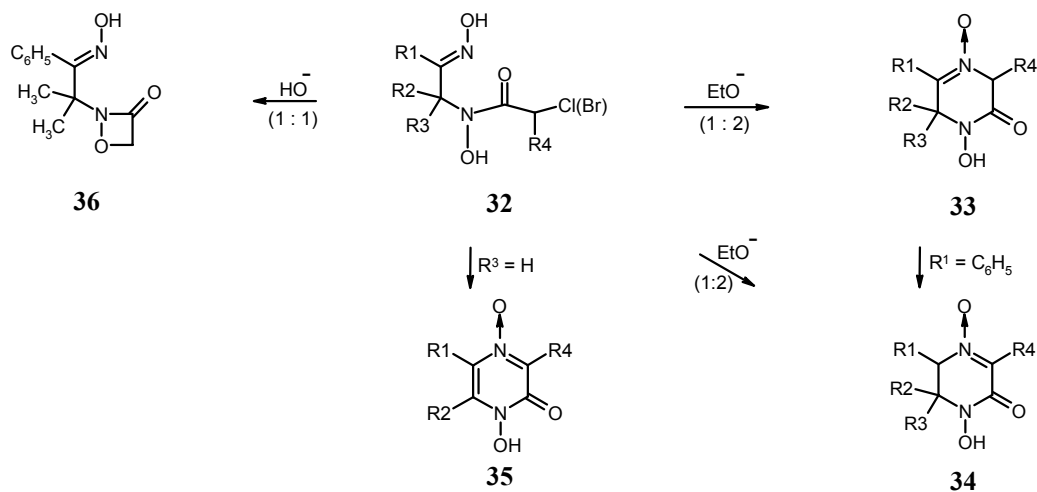
Конденсация третичного α -гидроксиламинооксима (**1**) с бензоилацетальдегидом (1,3-кетоальдегидом) привела к бензоилметилен-2,5-дигидроимидазолу (**29**), который находится в таутомерном равновесии с фенацил-4Н-имидазолом (**30**) [16].



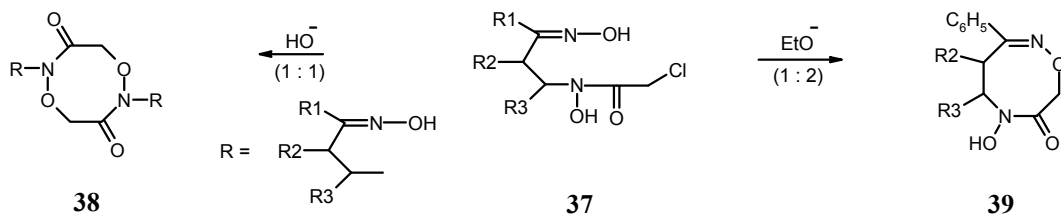
Третичные α -гидроксиламинооксимины (**1**) реагируют с глиоксиловой и пировиноградной кислотами с образованием соответствующих 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксид-2-карбоновых кислот (**31**), которые более устойчивы в виде натриевых или калиевых солей [17].



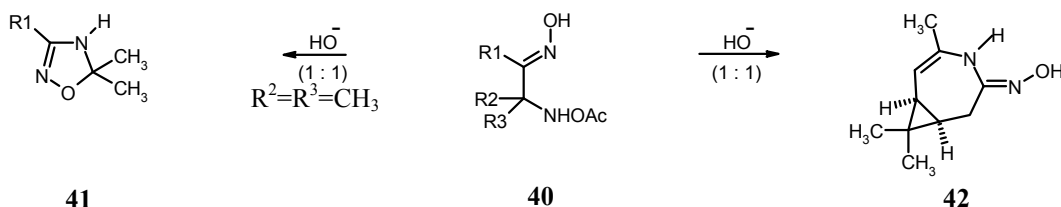
Если конденсация α - и β -гидроксиламинооксиминов с карбонильными соединениями позволяет получать N-оксиды гетероциклических соединений, то ацилирование α - и β -гидроксиламинооксиминов позволяет переходить к синтезу гетероциклических гидрооксисовых кислот. Ацилирование α -гидроксиламинооксиминов хлорангидридами α -галогенкислот приводит к гидрооксисовым кислотам (**32**), при этом в случае третичных α -гидроксиламинооксиминов образуются продукты O-ацилирования по гидроксиламиногруппе [1]. Циклизация гидрооксисовых кислот (**32**), в зависимости от условий реакции, степени замещенности и природы заместителей приводит к производным 1,2,3,6- и 1,2,5,6-тетрагидропирозина-4-оксида (**33**), (**34**), 1,2-дигидропирозина (**35**) и 1,2-оксазетидин-3-она (**36**) [1].



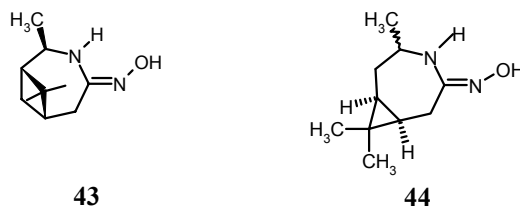
Обработка гидрооксисовых кислот (**37**), полученных ацилированием β -гидроксиламинооксидов хлорацетилхлоридом и эквимольным количеством водной щелочи, приводит к гексагидро-1,5,2,6-диоксадазоцинам (**38**), а в случае избытка этилата натрия и обратном прибавлении образуются тетрагидро-4Н-1,2,6-оксадазоцины (**39**) – гетероциклические гидрооксисовые кислоты [18].



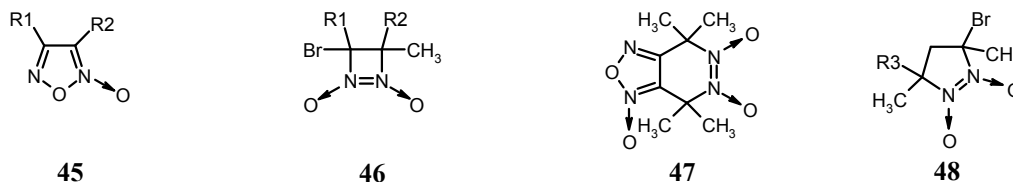
О-ацилированные α -гидроксиламинооксиды (**40**), в зависимости от структуры исходных α -гидроксиламинооксидов, претерпевают перегруппировку с образованием как ациклических соединений, так и гетероциклических соединений: 4,5-дигидро-1,2,4-оксадазолов (**41**) [1] и производного азепина (**42**) [19].



Следует отметить, что α -гидроксиламинооксиды (**1**), полученные из α -пинена и 3-карена, претерпевают перегруппировку при действии NaBH_4 с образованием производных азепинона (**43**) и (**44**). Соединение (**42**) не является промежуточным при образовании соединения (**44**) [20].



Новая гетероатомная связь образуется при окислении α - и β -гидроксиламинооксидов гипобромитом натрия. Так, окисление первичных и вторичных α -гидроксиламинооксидов (**1**, $\text{R}^3=\text{H}$) приводит к фуросанам (**45**), а окисление третичных α -гидроксиламинооксидов (**1**) приводит к 3-бром-3,4-дигидро-1,2-дiazet-1,2-диоксидам (**46**) [9]. В то же время окисление α -гидроксиламинооксидов с альдоксимной группой (**1**, $\text{R}^1=\text{H}$) неожиданно привело к фуразано-[3,4-d]пиридазинтриоксиду (**47**) [21]. 3-Бромпиразолин-1,2-диоксиды (**48**, $\text{R}^3=\text{H}$, CH_3) были получены окислением β -гидроксиламинооксидов (**15**, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$) [9].



Таким образом, α - и β -гидроксиламинооксиды обладают достаточно широкими синтетическими возможностями для получения разных типов азотистых гетероциклических соединений.

Автор выражает благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку (грант № 99-03-33113а).

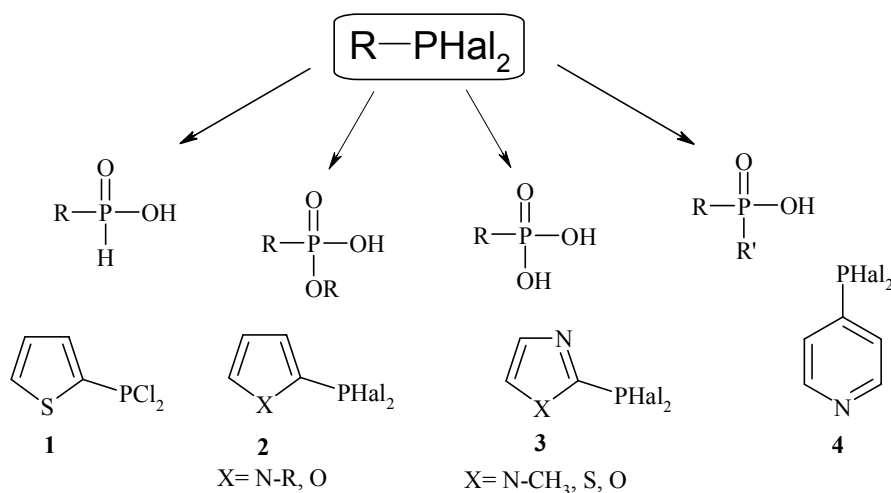
1. L.B. Volodarsky, A.Ya. Tikhonov, *Synthesis*, № 9, 704-715 (1986).
2. И.А. Кирилюк, И.А. Григорьев, Л.Б. Володарский, *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, № 2, 99-106 (1989).
3. М.А. Войнов, Л.Б. Володарский, *Изв. АН. Сер. хим.*, № 1, 131-136 (1997).
4. В.А. Резников, Л.Б. Володарский, *Изв. АН. Сер. хим.*, № 9, 1654-1658 (1997).
5. И.А. Кирилюк, И.А. Григорьев, Л.Б. Володарский, *Изв. АН. Сер. хим.*, № 9, 2122-2127 (1991).
6. И.А. Григорьев, И.А. Кирилюк, Л.Б. Володарский, *ХГС*, № 12, 1640-1648 (1988).
7. И.А. Григорьев, В.Ф. Стариченко, И.А. Кирилюк, Л.Б. Володарский, *Изв. АН. Сер. хим.*, № 3, 661-667 (1989).
8. L.B. Volodarsky, V.A. Reznikov, V.I. Ovcharenko. *Synthetic Chemistry of Stable Nitroxides. Boca Raton*, Ann Arbor, London, Tokyo, CRC Press, 1994, 225 p.
9. А.Я. Тихонов, Л.Б. Володарский, *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, № 5, 3-13 (1987).
10. H. Yamanaka, T. Sakamoto, S. Niitsuma, *Heterocycles*, **31**, No. 5, 923-967 (1990).
11. Н.В. Дулепова, Д.Г. Мажукин, А.Я. Тихонов, Л.Б. Володарский, *ХГС*, № 8, 1060-1064 (1986).
12. Л.Б. Володарский, Л.Н. Григорьева, Н.В. Дулепова, А.Я. Тихонов, *Изв. АН. Сер. хим.*, № 2, 409-412 (1988).
13. Н.В. Дулепова, Л.Б. Володарский, А.Я. Тихонов, М.М. Шакиров, *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, № 2, 103-109 (1988).
14. Л.Н. Григорьева, А.Я. Тихонов, С.А. Амитина, Л.Б. Володарский, И.К. Коробейничева, *ХГС*, № 3, 331-338 (1986).
15. Л.Н. Григорьева, А.Я. Тихонов, В.В. Мартин, Л.Б. Володарский, *ХГС*, № 6, 765-771 (1990).
16. D.G. Mazhukin, A.Ya. Tikhonov, V.A. Reznikov, L.B. Volodarsky, *Mendeleev Commun.* № 2, 69-71 (2000).
17. A.Ya. Tikhonov, D.G. Mazhukin, L.N. Grigor'eva, V.K. Khlestkin, N.N. Voinova, B.Ya. Syropyatov, S.S. Shirinkina, L.B. Volodarsky, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **332**, № 9, 305-308 (1999).
18. А.Я. Тихонов, Т.И. Резникова, Л.Б. Володарский, О.А. Бурова, Ю.В. Гатилов, *Сиб. хим. журн. (Изв. СО АН СССР)*, № 2, 97-104 (1993).
19. А.В. Рукавишников, А.В. Ткачев, Л.Б. Володарский, В.А. Пентегова, *ЖОрХ*, **25**, № 8, 1665-1671 (1989).
20. P.A. Petukhov, A.Yu. Denisov, A.V. Tkachev, *Tetrahedron*, **53**, № 7, 2527-2534 (1997).
21. Д.Г. Мажукин, А.Я. Тихонов, О.П. Петренко, Л.Б. Володарский, *ХГС*, № 3, 403-405 (1997).

Прямое С-фосфорилирование гетероциклов галогенидами фосфора (III)

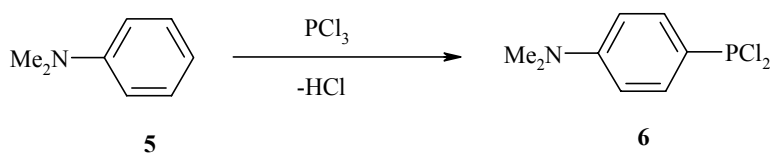
Толмачев А.А.

Институт органической химии НАН Украины
02094, Киев, ул. Мурманская, 5

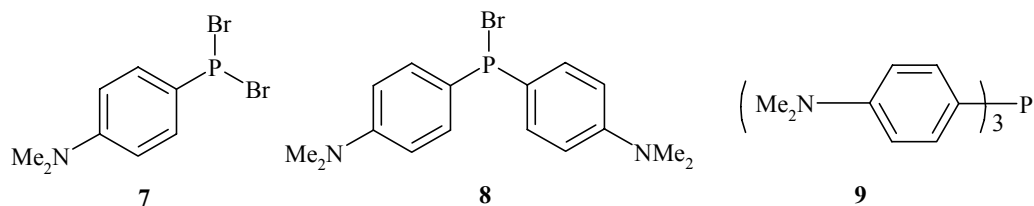
Дигалогенфосфины являются ключевыми веществами в синтезе разнообразных фосфор-органических соединений, в том числе фосоновых кислот и их эфиров – ценных объектов фарма-и агроскрининга. Как только для галогенфосфина появляется качественная препаративная методика, число его производных резко увеличивается. В качестве наглядного примера можно привести появление за короткое время более 50 работ сразу же после разработки метода синтеза тиен-2-илдихлорфосфина **1** путем реакции Фриделя-Крафтса с участием тиофена и PCl_3 . В то же время дигалогенфосфины с остатками других гетероциклов (например **2-4**) до последнего времени были неизвестны. Эти соединения не могут быть получены путем обычной реакции Фриделя-Крафтса с использованием кислот Льюиса. Как результат, общее число производных этих соединений существенно меньше.



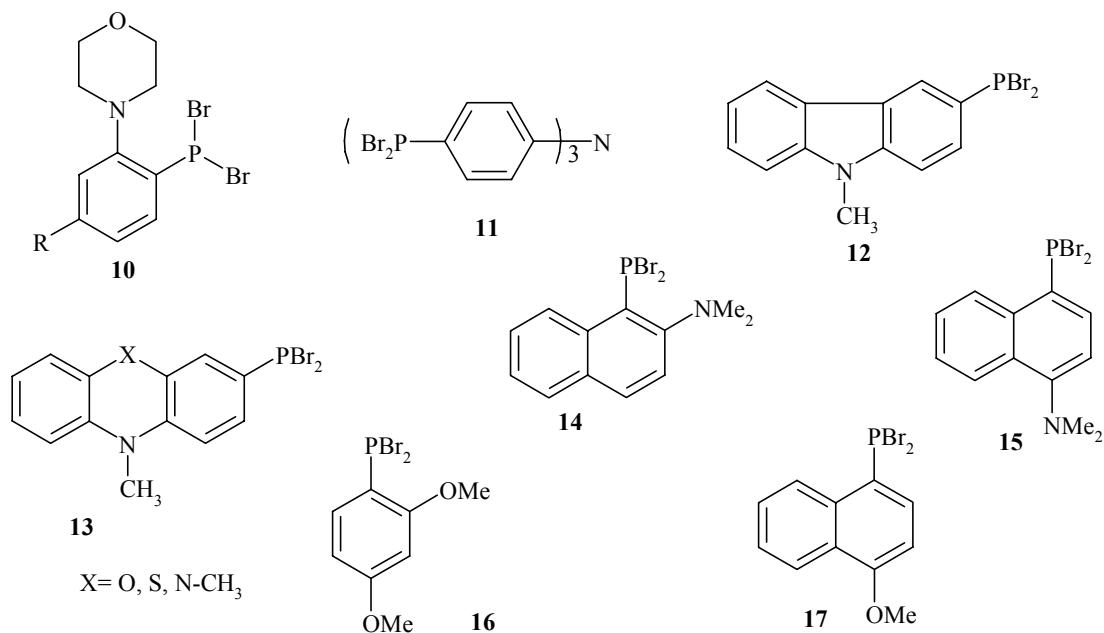
В 1927 г. было показано, что в случае использования *N,N*-диметиланилина в реакции с PCl_3 образование C-P связи происходит в результате простого электрофильного замещения без участия какого-либо катализатора. Выход дихлорфосфина **6** в этой реакции приближается к количественному.



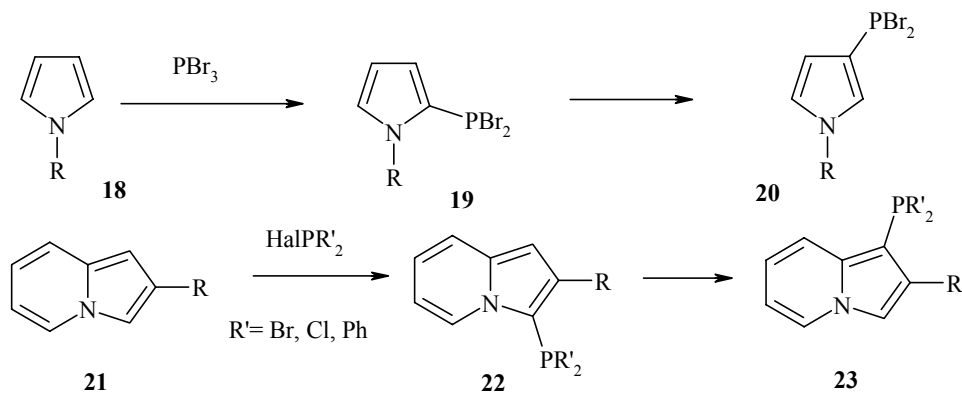
Найдено, что использование PBr_3 вместо PCl_3 позволяет распространить эту простую реакцию на значительное число ароматических и, что более важно, на ряд гетероциклических соединений. Так, в результате взаимодействия PBr_3 с диметиланилином удается получить не только дибромфосфин **7**, но и вторичный (**8**), а также третичный (**9**) фосфины. Таким образом, достигается ступенчатая замена атомов брома на ароматические остатки.

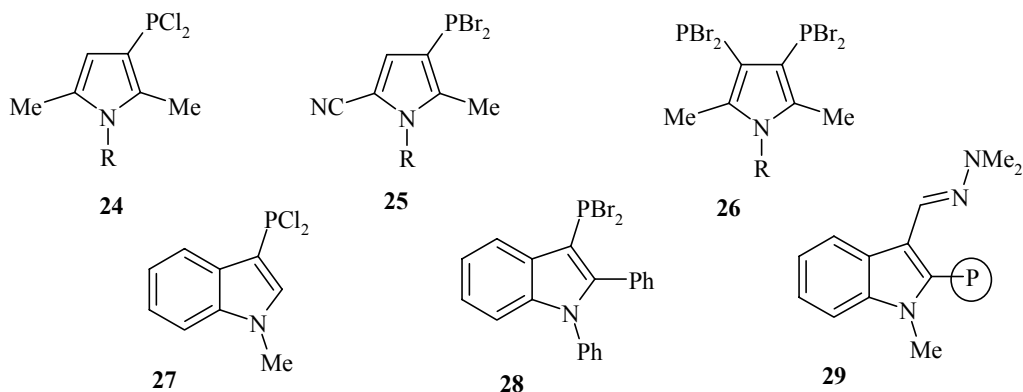


Более того, менее активные субстраты также подвергаются фосфорилированию действием PBr_3 , например:

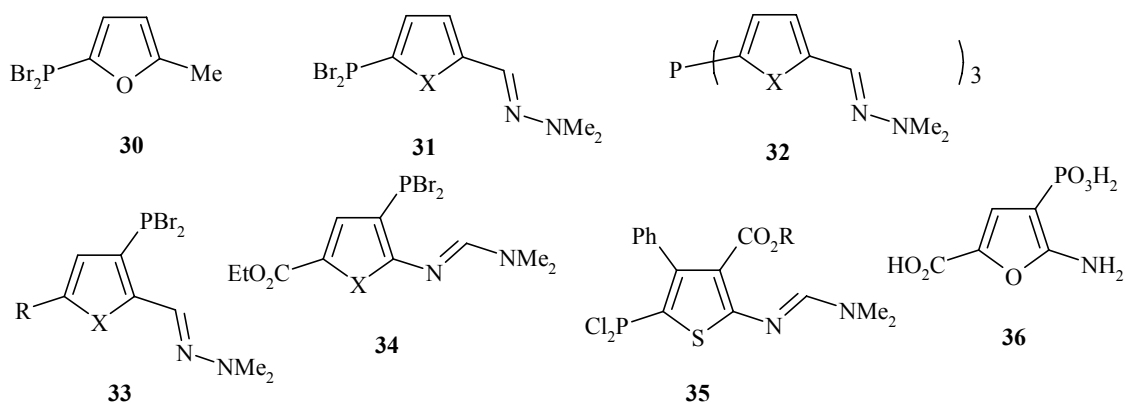


Можно было надеяться, что эта реакция позволит синтезировать фосфорилированные производные заметно более активных гетероциклических соединений. Действительно, алкил- и арилпирролы, а также их бензаналоги — индолы и индолизины легко взаимодействуют с галогенидами трехвалентного фосфора по обычным для этих гетероциклов местам вхождения электрофилов. Было найдено, что первичные продукты фосфорилирования пирролов и индолизинов (**19**, **22**) в растворах изомеризуются в термодинамически более стабильные, соответственно 3- и 1-фосфорилированные соединения, причем в случае индолизинов перегруппировка идет особенно легко и с участием большего числа мигрирующих групп.

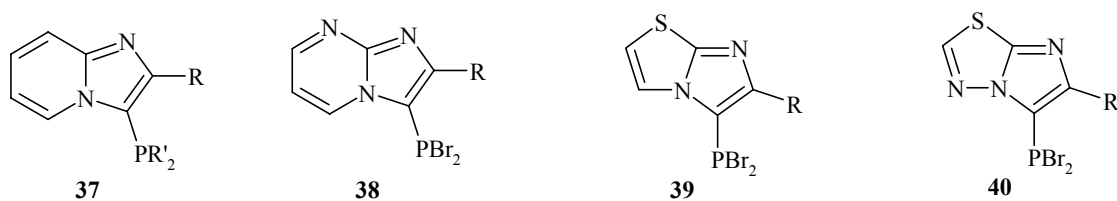




Хотя нам и удалось профосфорилировать при высоких температурах менее активные в реакциях электрофильного замещения фуран и тиофен, однако препаративной эта реакция становится лишь при использовании производных этих гетероциклов с донорными заместителями, такими как метильная, гидразонная и амидиновая группы.

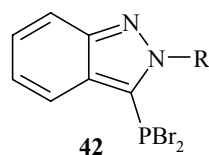
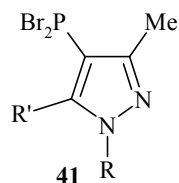


В реакцию фосфорилирования был успешно введен широкий ряд конденсированных имидазо-гетероциклов, а именно: имидазопиридины, имидазопиримидины, имидазотиазолы и имидазотиазиды. Фосфорилирование в этом случае идет легко даже с применением хлоридов фосфора (III).

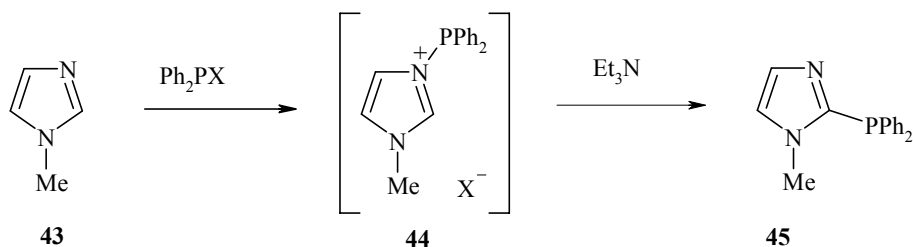


R' = Br, Cl, Ph, Het

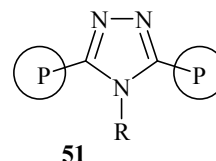
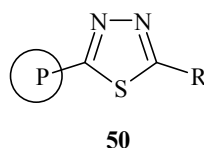
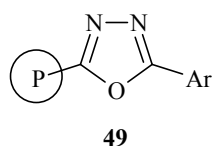
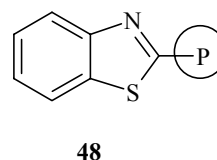
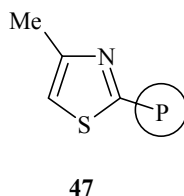
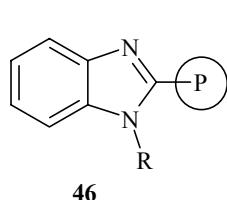
Нами было показано, что пиразолы, имеющие различные заместители в положении 5, легко вступают в реакцию фосфорилирования. Бензоаналоги пиразолов – индазолы – также активны в этой реакции.



Недавно было найдено, что 1,3-азолы с двумя гетероатомами легко реагируют с галогенидами фосфора (III), в результате чего образуются соответствующие *мезо*-фосфорилированные продукты. Детальное изучение фосфорилирования имидазолов показало, что механизм этого превращения включает в себя образование устойчивого аддукта – имидазолиевой соли **44**, которая затем при обработке триэтиламином превращается в 2-фосфорилированный имидазол **45**. Полагают, что в качестве промежуточного реакционного соединения выступает илйд. Прямой аналогией найденной реакции фосфорилирования является исследованное «Bayer AG» ацилирование имидазолов.

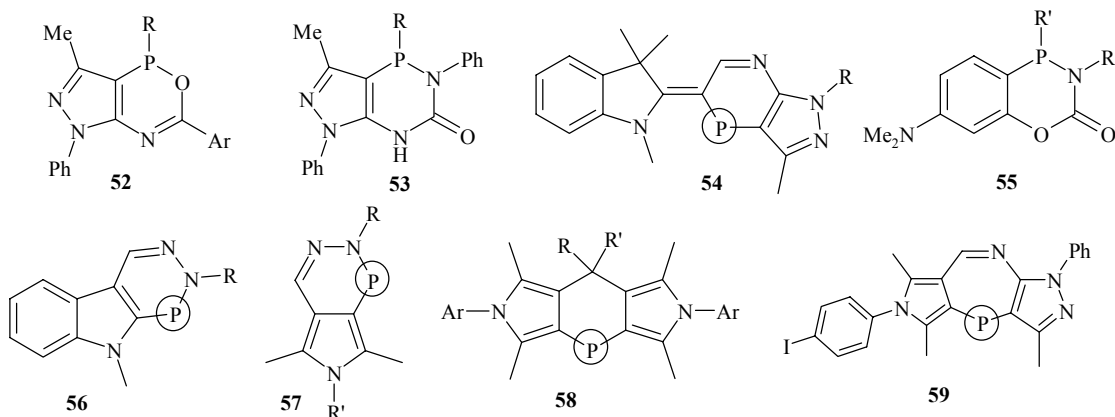


Разработанный метод фосфорилирования 1,3-азолов был успешно распространен не только на бензимидазолы, но и на тиазолы и бензотиазолы, а также на гетероциклы более чем с двумя гетероатомами. Ниже приведены примеры полученных фосфорилированных 1,3-азолов.

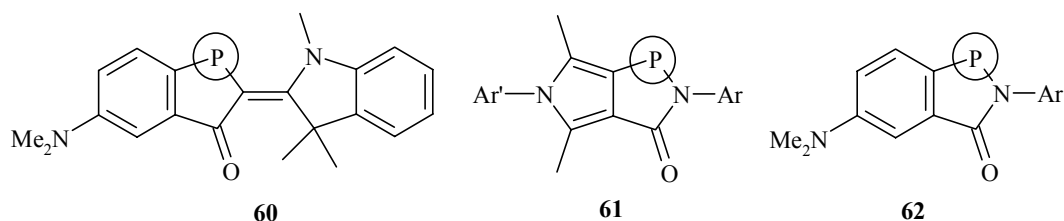


Необходимо отметить, что в отличие от электронообогащенных соединений, рассмотренных выше, 1,3-азолы легко вступают в реакцию фосфорилирования хлоридами фосфора (V).

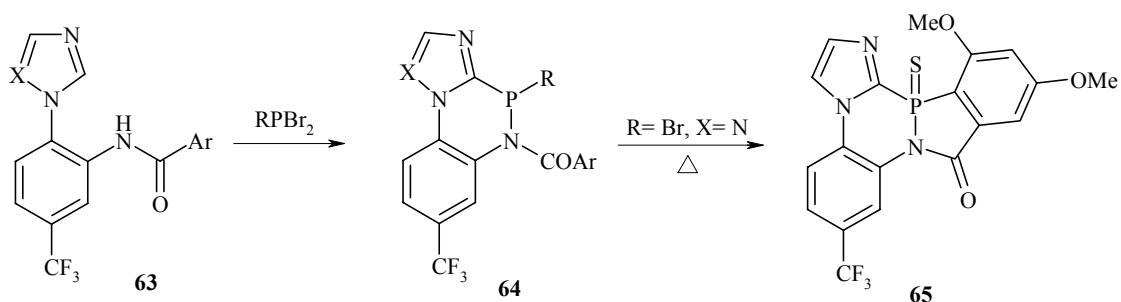
В настоящее время прямое C-фосфорилирование функционализированных гетероциклов с использованием галогенидов фосфора (III) является эффективным и удобным методом построения разнообразных фосфорсодержащих гетероциклических систем. В этих гетероциклизациях необходимым является присутствие в молекуле субстрата двух нуклеофильных центров, одним из которых выступает эндоциклический атом углерода. Вторым нуклеофильным центром может быть как гетероатом, так и атом углерода в другом цикле. С помощью этого подхода было осуществлено аннелирование пяти-, шести- и семичленных фосфорсодержащих гетероциклов.



Недавно было найдено, что амиды электрообогащенных ароматических и гетероароматических кислот реагируют с галогенидами P(III) с образованием конденсированных фосфолов **60-62**.



Более того, оказалось возможным провести аннелирование фосфорсодержащего цикла на основе функционализированных 1,3-азолов. Так, фосфорилирование амидов **63** привело к получению конденсированного диазафосфинина **64**. В случае подходящего арильного заместителя фосфорилирование PBr_3 может идти в две стадии и заканчиваться образованием гетероциклической системы с узловым атомом фосфора. Например, использование соответствующего амида 3,5-диметоксибензойной кислоты позволило получить пентациклическую систему **65**.



Таким образом, показано, что галогениды фосфора в присутствии оснований являются эффективными C-фосфорилирующими реагентами электрообогащенных ароматических и гетероароматических соединений, а также электрооамфотерных гетероциклов.

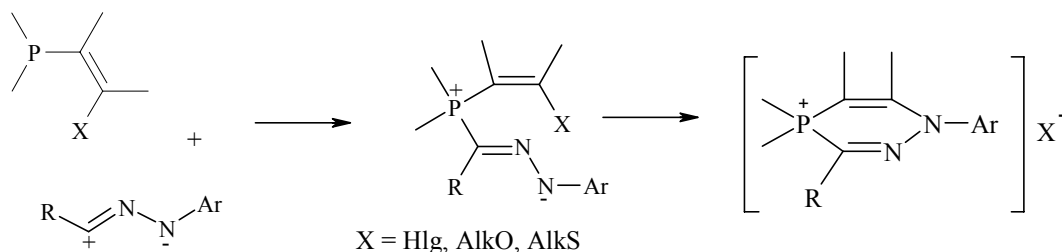
1. Tolmachev A.A., Ivonin S.P., Anischenko A.A., et.al. *Heteroatom Chemistry*, № 6, P. 559-563, 1999.
2. Tolmachev A.A., Yurchenko A.A., Merculov A.S., et.al. *Heteroatom Chemistry*, № 7, P. 585-597, 1999.
3. Tolmachev A.A., Konovets A.I., Kostyuk A.N., et.al. *Heteroatom Chemistry*, № 9, P. 41-49, 1998.

Синтез фосфоразотсодержащих би- и трициклических соединений на основе реакций циклических производных трехвалентного фосфора с нитрилиминами

Тришин Ю.Г., Наместников В.И., Тамм Л.А., Бельский В.К.

Санкт-Петербургский государственный технологический университет растительных полимеров
198095, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, 4

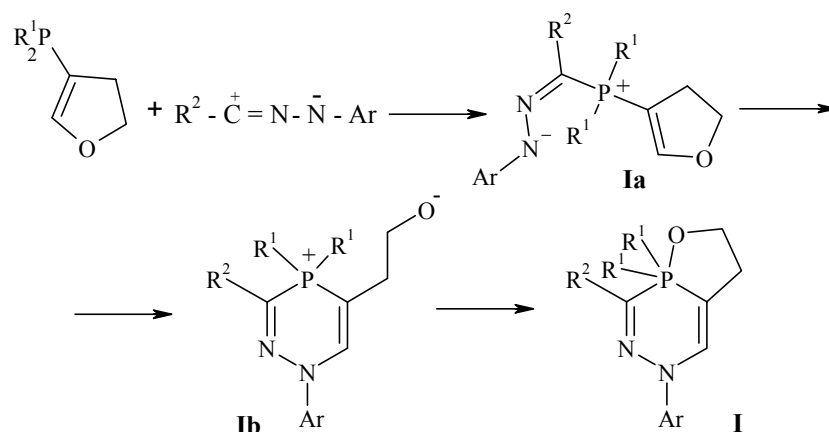
Ранее на многочисленных примерах было показано [1], что β -функциональнозамещенные α,β -этиленовые производные P(III) реагируют с нитрилиминами (1,3-диполями Хьюстена) по схеме двухстадийного циклоприсоединения. Первой стадией этого процесса является нуклеофильная атака атома фосфора на карбониевый атом нитрилимина, приводящая к образованию биполярного иона, а второй – замыкание 6-членного фосфоразотсодержащего гетероцикла в результате внутримолекулярного нуклеофильного винильного замещения функциональной группы.



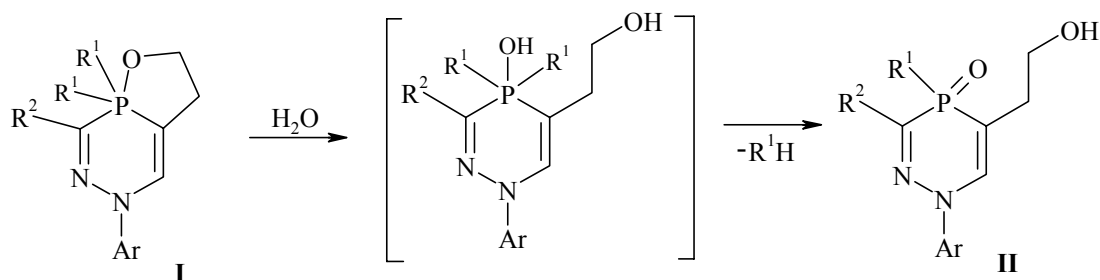
Очевидно, что использование в подобных реакциях структурно-электронных аналогов β -функционально замещенных α,β -этиленовых производных P(III), в которых связь C=C группировки P-C=C-X включена в состав гетероцикла или ароматического кольца, при реализации приведенной выше схемы обеспечит получение соединений бициклической структуры. Если же атом фосфора исходного соединения P(III) будет, кроме того, включен в состав другого цикла, то продуктами двухстадийного циклоприсоединения могут быть соединения трициклической структуры.

В данной работе представлены результаты исследования реакций нитрилиминов с фосфор(III)-содержащими 4,5-дигидрофураном, 3,4-дигидро-2H-пираном, 2-хлор-4,5-дигидрофураном, 2-хлор-, 2-бром- и пентафторзамещенными бензолами, которые являются аналогами соответственно β -алкокси- или β -галогензамещенных α,β -этиленовых производных P(III).

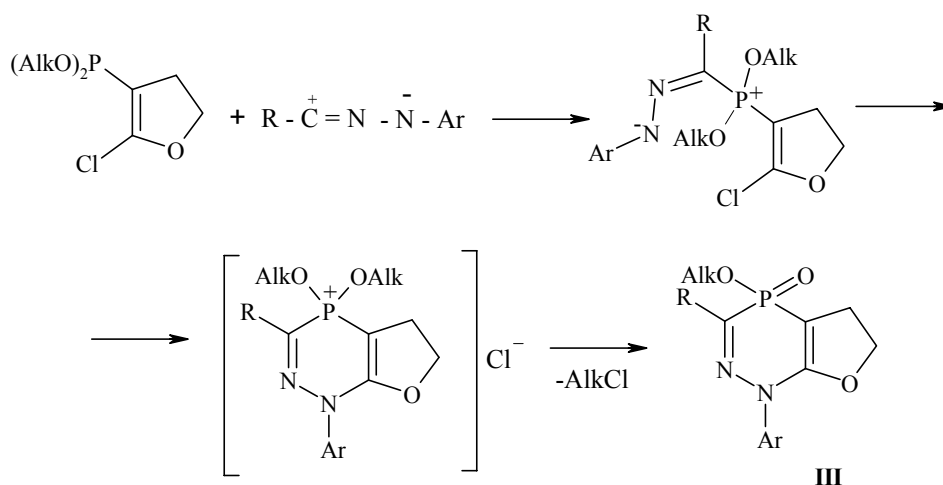
Установлено [2-4], что 4,5-дигидрофураны, содержащие у атома C³ гетероцикла диалкокси-, диарокси- и дифенилфосфиногруппы, реагируют с нитрилиминами с образованием в качестве конечных продуктов P,N,O-содержащих бициклов. Эти реакции представляют собой многостадийный процесс, начинающийся с нуклеофильной атаки атома P на электронодефицитный карбониевый атом нитрилимина. Образующийся биполярный ион (Ia) в результате расщепления дигидрофуранового цикла, происходящего по типу внутримолекулярного нуклеофильного замещения, превращается в биполярный ион циклической 1,2,4-диазафосфориновой структуры (Ib). Последний стабилизируется за счет взаимодействия алкоксид-иона с фосфониевым ионом, что приводит к замещенным 9-окса-3,4-диаза-1-фосфабицикло[4,3,0]нона-3,5-диенам (I; R¹ = AlkO, ArO, Ph) — новым бициклическим фосфорсодержащим соединениям с пентакоординированным атомом фосфора.



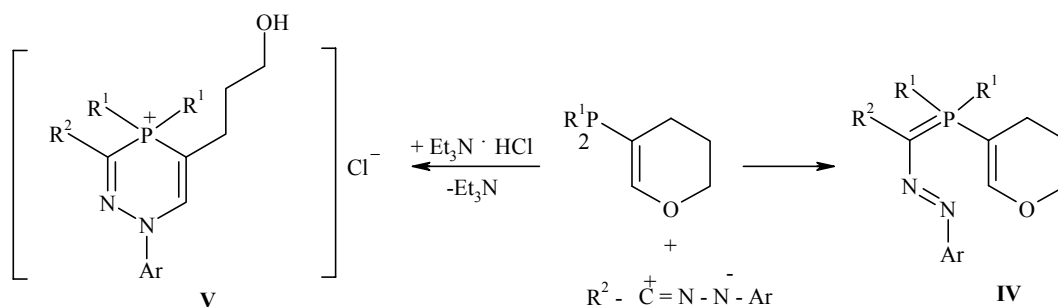
Найдено, что 1,1-диалкокси- и 1,1-диароксифосфабицикло[4,3,0]нона-3,5-диены (**I**; $R^1 = AlkO$, ArO) легко гидролизуются с образованием интересных в практическом отношении производных 1,2,4-диазафосфина, содержащих в положении 5 гетероцикла β -гидроксиэтильную группировку [3, 4].



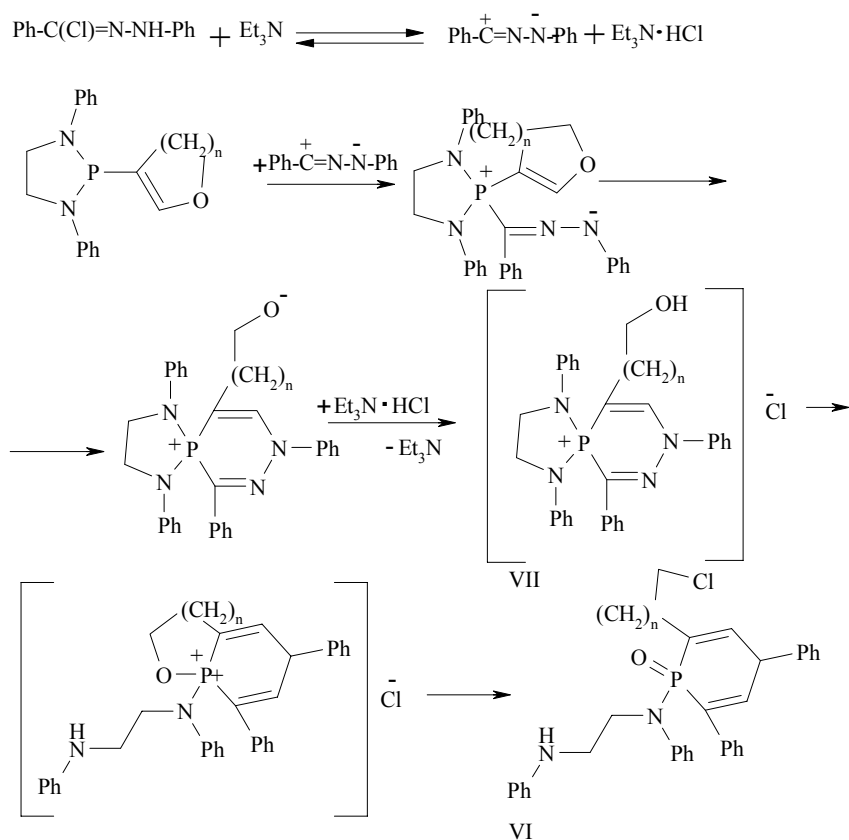
В отличие от упомянутых выше фосфорилированных дигидрофуранов 4,5-дигидро-3-диэтоксифосфино-2-хлорфуран, содержащий атом хлора в положении 2, при взаимодействии с нитрилиминами образует бициклические соединения принципиально иного строения – замещенные 5-оксо-5-этокси-9-окса-2,3-диаза-5-фосфабицикло[4.3.0]нона-1,3-диены (**III**), в которых сохраняется дигидрофурановый цикл, а атом фосфора находится в тетракоординированном состоянии [5]. В данном случае нуклеофильная атака положения 2 дигидрофурана анионным атомом N биполярного иона приводит к замещению хлора, а не к расщеплению дигидрофуранового цикла.



По сравнению с 3-фосфорилированными 4,5-дигидрофуранами их пирановые аналоги в реакциях с нитрилиминами не образуют продуктов бициклического строения. В зависимости от характера заместителей у атома фосфора и С-атома нитрилимину реализуются 2 основных направления. В соответствии с первым образуются фосфорилированные азосодержащие дигидропираны (IV; $R^1 = \text{AlkO}, \text{Alk}_2\text{N}, \text{Ph}$, $R^2 = \text{Ac}, \text{EtOCO}, \text{ArCO}$). В соответствии с другим – происходит замыкание 1,2,4-диазафосфинового цикла с одновременным разрывом дигидропиранового цикла, что приводит в итоге к получению фосфониевых соединений 1,2,4-диазафосфинового типа (V; $R^1 = \text{Alk}_2\text{N}, \text{Ph}$, $R^2 = \text{Ar}$), содержащих в положении 5 гетероцикла γ -гидроксипропильную группировку.

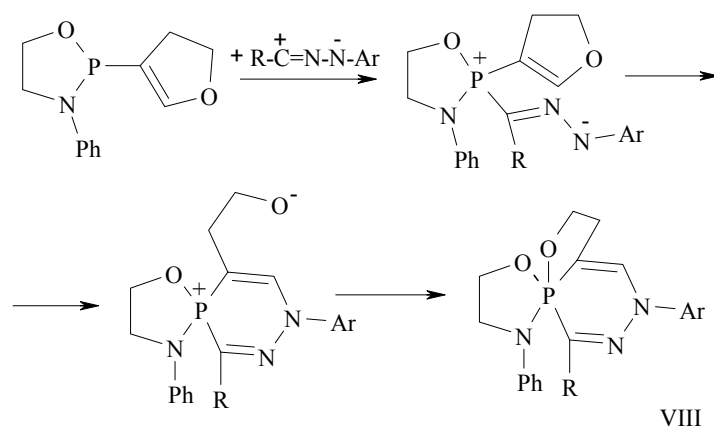


Важные результаты получены при исследовании реакций нитрилиминов с соединениями Р(III), в которых атом трехвалентного фосфора одновременно входит в состав диазафосфолидинового цикла и связан с атомом C^3 дигидрофурана или дигидропирана. Так, установлено, что взаимодействие 2-(4,5-дигидрофур-3-ил)-1,3-дифенил-1,3-диаза-2 λ^3 -фосфолидина (n=1) с C,N-дифенилнитрилимином представляет собой многоступенчатый процесс, в ходе которого образуется 1,2,4-диазафосфориновый цикл и размыкаются оба цикла исходного соединения Р(III).



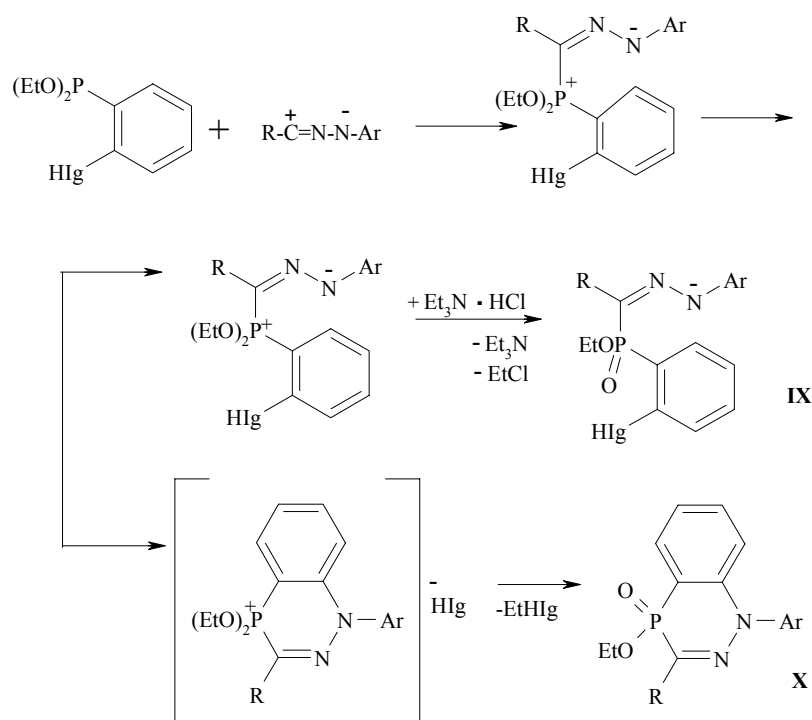
В качестве конечного продукта получен 4-(N,N'-дифенилэтилендиамино)-1,3-дифенил-5-(2-хлор-этил)-1,4-дигидро-1,2,4λ⁵-диазафосфорин (VI; n=1) [6]. В то же время в реакции пиранового аналога – 2-(3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)-1,3-дифенил-1,3-диаза-2λ³-фосфолидина (n=2) с C,N-дифенилнитриллимином наряду с образованием 1,2,4-диазафосфинового цикла размыкается только дигидропирановый цикл. В результате, конечным продуктом является 10-(3-гидроксипропил)-1,4,6,8-тетрафенил-1,4,7,8-тетраза-5-фосфониапиридо[4,5]-декадиен-6,9 хлорид (VII; n=2) – новый представитель малоизвестных бициклических спировых соединений с кватернизованным атомом фосфора [7].

Замена атома азота на кислород в кольце исходного соединения P(III) приводит к тому, что при взаимодействии с нитрилиминами 1-окса-3-аза-2λ³-фосфолидина промежуточно образующийся бициклический биполярный ион циклизуется в устойчивое трициклическое соединение с узловым пентакоординированным атомом фосфора (VIII).

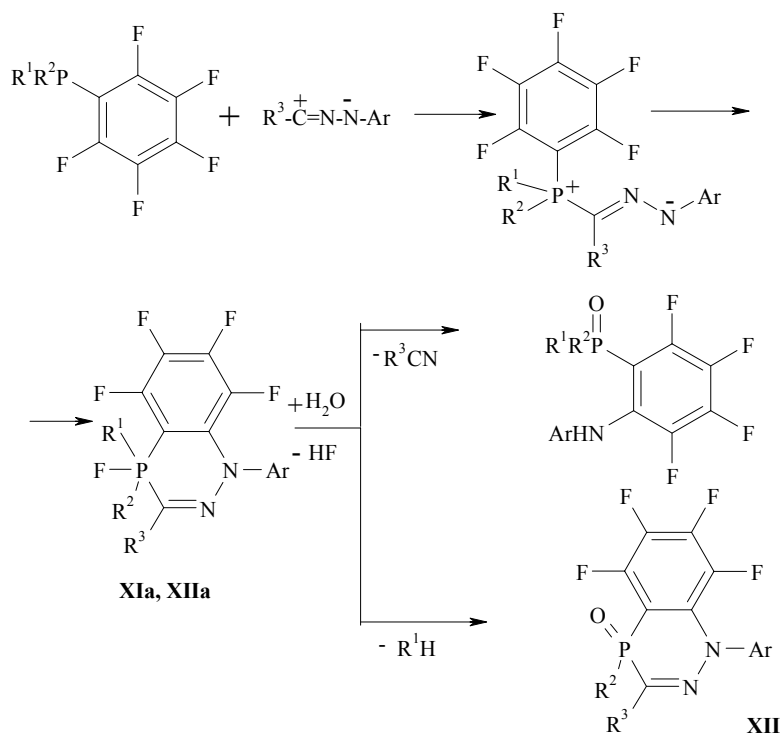


В реакциях о-галогенфенильных производных P(III) с нитрилиминами 2-я стадия циклоприсоединения заключается во внутримолекулярном нуклеофильном ароматическом замещении галогена. Впервые это было установлено на примере взаимодействия О,О-диэтиловых эфиров 2-хлор- и 2-бромфенилфосфонистых кислот с нитрилиминами различного строения [8]. При этом производные 1,4-дигидробенз[е]-1,2,4-диазафосфорина (X) образуются лишь при условии генерирования нитрилиминов разложением 2,5-диарилтетразолов при 170°C. Если же нитрилимины генерируются из соответствующих галогидгидразонов, то замыкание цикла не происходит, и конечными продуктами являются ациклические фосфинаты (IX).

Реакции пентафторфенильных производных P(III) с нитрилиминами также протекают по типу двухстадийного циклоприсоединения, но приводят к образованию, как правило, достаточно устойчивых бициклических фторфосфоранов (XIa, XIIa) [9-11]. Ключевым звеном этого процесса является замыкание гетероцикла вследствие легко протекающего внутримолекулярного нуклеофильного ароматического замещения атома фтора.



Путем гидролиза фторфосфоранов (XIa, XIIa) получены новые фосфорилированные фторсодержащие соединения ациклического строения: фосфиноксиды (XI; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$) или уникальные гетероциклы, а именно: замещенные 1,4-дигидро-5,6,7,8-тетрафторбенз[e]-1,2,4-азафосфины (XII; $\text{R}^2 = \text{AlkO}, \text{Ph}, \text{C}_6\text{F}_5$; $\text{R}^1 = \text{AlkO}, \text{C}_6\text{F}_5$). Направление гидролиза определяется природой и пространственным расположением заместителей у атома фосфора.



Методом рентгеноструктурного анализа исследована молекулярная структура основных представителей полученных соединений, в том числе шести фосфорсодержащих конденсированных бициклов и одного бициклического спиросоединения. При этом, в частности, установлено, что во всех конденсированных бициклических соединениях как с пента-, так и с тетракоординированным атомом Р бициклический каркас имеет практически плоское строение. В спирановом бициклическом фосфонийхлориде 6-членное кольцо является плоским, а 5-членный гетероцикл имеет конформацию конверта.

Таким образом, среди широкого круга изученных превращений найдены реакции, которые приводят к фосфоразотсодержащим би- и три-циклическим соединениям, представляющим значительный интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ.

1. Yu.G. Trishin, V.N. Chistokletov, A.A. Petrov. Soviet Scientific Reviews / *Sec. B. Chem. Rev.*, **15**, Part 5, 1-59 (1991).
2. В.И. Наместников, Ю.Г. Тришин, В.К. Бельский. *ЖОХ*, **66**, вып. 8, 1404-1405, (1996).
3. Ю.Г. Тришин, В.И. Наместников, В.К. Бельский. *ЖОХ*, **69**, вып. 5, 767-775 (1999).
4. Ю.Г. Тришин, В.И. Наместников, Л.А. Тамм, В.К. Бельский. *ЖОХ* (в печати).
5. В.И. Наместников, Ю.Г. Тришин. *ЖОХ*, **67**, вып. 11, 1923-1924 (1997).
6. Ю.Г. Тришин, В.И. Наместников, В.К. Бельский. *Изв. АН. Сер. хим.*, № 1, 125-128 (2000).
7. Ю.Г. Тришин, В.И. Наместников, В.К. Бельский. *Изв. АН. Сер. хим.* (в печати).
8. В.И. Наместников, Л.А. Тамм, Ю.Г. Тришин, В.К. Бельский, В.Н. Чистоклетов. *ЖОХ*, **66**, вып. 8, 1291-1295 (1996).
9. В.И. Наместников, Ю.Г. Тришин, В.К. Бельский. *ЖОХ*, **68**, вып. 8, 1398-1399 (1998).
10. Ю.Г. Тришин, В.И. Наместников, В.К. Бельский. *ЖОХ*, **69**, вып. 10, 1749-1750 (1999).
11. Ю.Г. Тришин, В.И. Наместников, В.К. Бельский. *ЖОХ* (в печати).

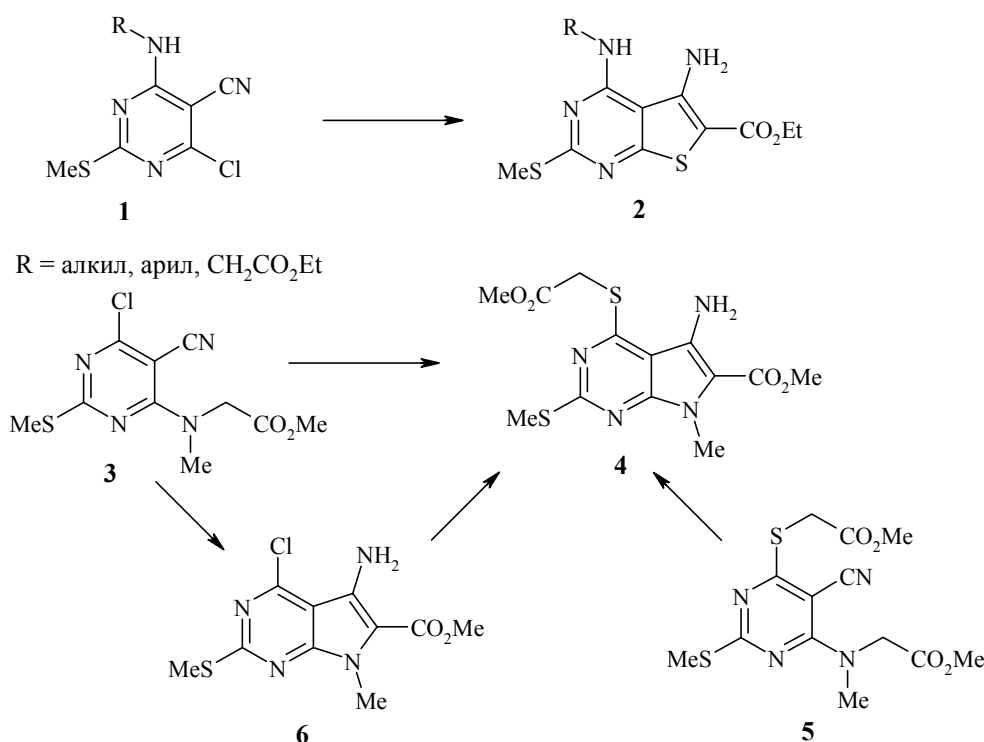
Пери-конденсированные гетероциклы из 4,5-дизамещенных пирроло- и тиенопиримидинов

Тумкявичюс С., Каминскас А., Шаракаускайте Ж., Масявичюс В.

Вильнюсский университет, кафедра органической химии
Наугардуо, 24, 2006 Вильнюс, Литва

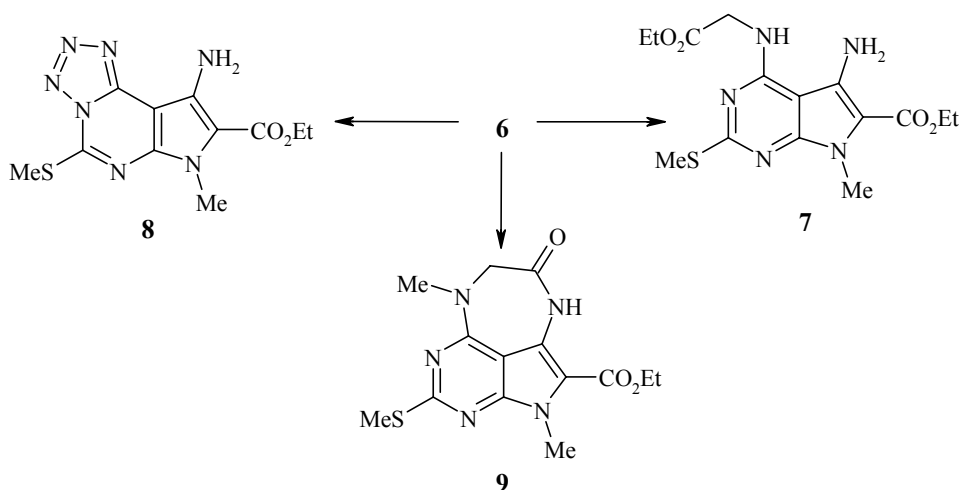
Пирроло- и тиенопиримидины проявляют разнообразную биологическую активность и в связи с этим представляют значительный интерес. Данные гетероциклы являются структурными аналогами биогенных пуринов и могут рассматриваться как потенциальные антиметаболиты нуклеинового обмена. Кроме того, пирролопиримидины широко распространены в природе в качестве различных антибиотиков и алкалоидов (см., например, [1-3]). Однако несмотря на интенсивно проводимые исследования в области синтеза производных этих гетероциклов и оценки их биологической активности, возможности синтеза *пери*-конденсированных гетеросистем, включающих тиено- и пирроло[2,3-*d*]пиримидиновые фрагменты, изучен явно недостаточно. Хотя известны лишь единичные примеры этого типа соединений [4-9], среди них уже найдены вещества, обладающие выраженной противораковой и гипотензивной активностью. В продолжение наших работ по созданию новых гетероциклов пиримидина [10,11] для фармакологических исследований, в настоящем сообщении приводятся данные по синтезу различных *пери*-конденсированных гетеросистем, в которых фрагменты пирроло[2,3-*d*]- и тиено[2,3-*d*]-пиримидина конденсированы с пиримидиновым, 1,4-дiazепиновым и 1,4-тиазепиновым кольцами.

Схема 1

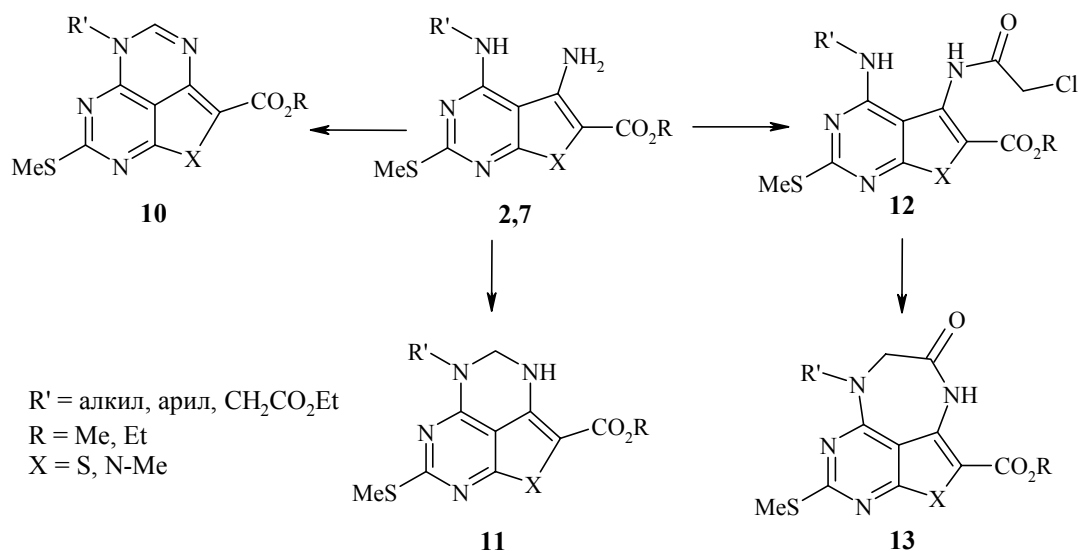


N-Алкил- и N-ариламино-замещенные тиенопиримидины (**2**, Z=NHАлкил, NHАрил) были получены взаимодействием соответствующих карбонитрилов **1** с этилмеркаптоацетатом в присутствии этилата натрия или триэтиламина (схема 1). Однако сложные эфиры N-(2-метилтио-4-хлоро-5-цианопиримидин-6-ил)уксусных кислот в реакции с алкилмеркаптоацетатами проявили различную реакционную способность. Реакция соединения **1** (R=CH₂CO₂Et) с этил-меркаптоацетатом привела к образованию соответствующего производного тиенопиримидина **2** (R=CH₂CO₂Et), в то время как метиловый эфир N-метил-N-(2-метилтио-4-хлоро-5-цианопиримидин-6-ил)аминоуксусной кислоты (**3**) в аналогичных условиях образует производное пирролопиримидина **4**. Структура соединения **4**, помимо спектроскопических методов, была доказана и альтернативными методами его синтеза из соединений **5** и **6** (схема 1). Последнее соединение благодаря ярко выраженным нуклефугным свойствам атома 4-С1 является особенно полезным для синтеза разных 4-замещенных пирролопиримидинов и конденсированных гетероциклов. Так, например, взаимодействием соединения **6** с этиловым эфиром глицина или азида натрия синтезированы 4-(этоксикарбонилметиламино)-пирролопиримидин **7** и тетразолопирролопиримидин **8** соответственно. Однако необходимо отметить, что в реакции соединения **6** с метиловым эфиром саркозина протекает не только замещение атома 4-С1, но и реакция циклоконденсации с образованием 2,3,5,6,9-пентааза-бенз[*cd*]азулена **9**.

Схема 2

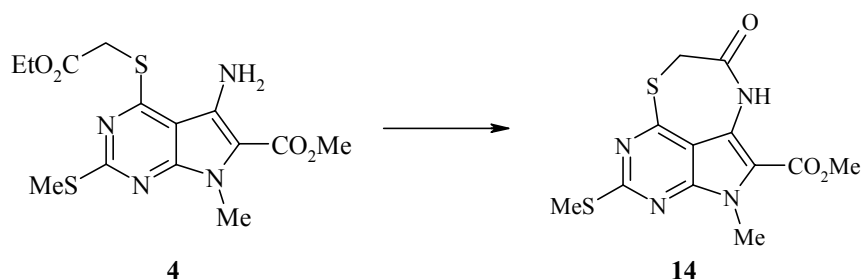


Тиено- и пирролопиримидины **2,4,7**, имеющие аминогруппы в положениях 4 и 5, были использованы для синтеза других пери-конденсированных гетеросистем. Их реакции с одноуглеродными реагентами [CH₂O, HC(OEt)₃] привели к образованию соответствующих производных 1-тиа-3,5,6,8-тетрааза- (**10**, X = S), 3,4-дигидро-1-тиа-3,5,6,8-тетрааза- (**11**, X = S), 1,3,5,6,8-пентааза- (**10**, X = N-Me) и 3,4-дигидро-1,3,5,6,8-пентаазааценафтиленов (**11**, X = N-Me) (схема 3). Для получения различных 6-замещенных 2-тиа-3,5,6,9-тетрааза- и 2,3,5,6,9-пентаазабенз[*cd*]азуленов разработан способ синтеза, включающий региоселективное ацетилирование аминогруппы в положении 5 соответствующих тиено- и пирролопиримидинов хлорангиромом хлоруксусной кислоты и последующую циклоконденсацию образующихся интермедиатов **12** с образованием целевых гетероциклов **13**.



При нагревании соединения **4** в безводном ДМФ в присутствии базисного катализатора протекает реакция циклоконденсации с образованием метил 2-метил-4-метилтио-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-2,3,5,9-тетразабенз[cd]азулен-1-карбоксилата (**14**) (схема 4).

Схема 4



Исследования, проведенные в Национальном институте рака (США), показали, что некоторые синтезированные соединения обладают широким спектром противораковой активности и проявляют анти-СПИД-активность.

1. R.J. Suhadolnik. *Nucleoside antibiotics*, New York, Wiley-Interscience, 1970, p. 298-389.
2. E.D. Edstrom, Y. Wei, *J.Org.Chem.*, **58**, p. 403 (1993).
3. T. Kondo, K. Okamoto, M. Yamamoto, T. Goto. *Tetrahedron*, **42**, p. 199 (1986).
4. A.N. Grinev, N.V. Kaplina, *Chem. Heterocycl. Comp.*, № 7, 925 (1985).
5. R.K. Russel, R.A. Rampulla, C.E. Nievelt, D.H. Klaubert, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1761 (1990).
6. R.K. Russel, R.A. Rampulla, Pat. 4939137 (US); *C.A.*, **113**, 212008 (1990).
7. A. Dlugosz, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **322**, 599 (1989).
8. H. Akimoto, K. Otsu, T. Miwa, Pat. 04211063 (Jap); *C.A.*, **118**, 213100 (1993).
9. A. Sickel, A.M. Kawasaki L.B. Townsend, *Heterocycles*, **30**, 963 (1990).
10. A. Brukstus, D. Melamedaitė, S. Tumkevicius, *Synth. Commun.*, **30**, 3719 (2000).
11. A. Brukstus, S. Tumkevicius, *Chem. Heterocycl. Comp.*, № 6, 854 (2000).

Производные азолов как объекты исследований "структура-активность" и молекулярного дизайна биологически активных веществ

Тюрина Л.А., Колбин А.М., Валитов Р.Б.

*Научно-исследовательский технологический институт гербицидов
и регуляторов роста растений
450029, Уфа, ул. Ульяновых, 65*

Азотсодержащие гетероциклы являются субструктурными элементами многих не только синтетических, но и эндогенных биологически активных веществ. Это, по-видимому, и отражается в многообразии и широте биологического действия азотсодержащих гетероциклических соединений. Именно поэтому они вызывают особый интерес как объекты изучения связи между строением и биологической активностью.

Спектр действия одного из классов гетероциклических производных – азолов настолько обширен, что вероятность проявления разнообразных параллельных (целевых и сопутствующих) эффектов, даже известными применяемыми препаратами, весьма высока. Однако экспериментально исследовать максимально широкий спектр биоэффектов почти нереально.

В последние годы значительное распространение получили подходы к выбору структур для целенаправленного синтеза, основанные на математических моделях, которые устанавливают связь между структурой молекул и ее биологическим действием (методы SAR и QSAR). В результате их использования появляется возможность выбора – для синтеза соединений с определенным комплексом биологических свойств, в том числе с определенным уровнем токсичности.

Именно с этой точки зрения нами проведено систематическое изучение связи между строением и биологическим действием одного из классов гетероциклических производных – азолов.

Некоторые результаты исследования приведены в таблице.

Таблица

	Исследуемая характеристика (активность)	Число исследованных групп и общее число соединений	Число моделей прогноза	Проверка дизайна и прогноза
1.	Бронхолитическая	2/75 + 112	6	С, И*
2.	Иммуностропная (Т-клетки)	1/49	1	С, И
3.	Иммуностропная (В-клетки)	1/52	1	С, И
4.	Иммуностропная (фагоциты)	1/41	1	Э**
5.	Антигельминтная	1/86	1	С, И,
6.	Ингибиторы микросомальной ферментной системы	3/146	3	Э, Р
7.	Индукторы микросомальной ферментной системы	2/41	2	Э, Р
8.	Ингибиторы дегидрофолатредуктазы	2/87	2	С, И,
9.	Антивирусная (вирус гриппа типа А)	2/116	2	Э, Р
10.	Антивирусная (вирус гриппа типа В)	2/96	2	Э, Р
11.	Эмбриотропная	1/93	15	С, И,
12.	Фунгицидная	4/602	6	С, И,
13.	Гербицидная	15/более 800	Около 20	С, И,

Таблица. Продолжение

14.	Токсикологическая характеристика "Острая токсичность (ЛД ₅₀)"	3/743	30	С, И, Э, Р
15.	Токсикологическая характеристика "Зона острого действия" (Lim _{ac})"	3/159	7	Р
16.	Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны (ПДК)	6/300	12	Э, Р

*С - синтез, И - биоиспытания. **Э - проверка на экзаменационных соединениях, Р - любая проверка по ретроспекции.

Оптимальность комплекса свойств достигается за счет согласованности решений при дизайне и прогнозе. Они реализуются в трех основных процедурах, заложенных в программном обеспечении системы SARD, с помощью которой выполнены все исследования, а именно: комплексном прогнозе и возможности компьютерного конструирования. Применение результатов исследований связи "структура-активность" на ранних этапах создания новых биологически активных веществ (БАВ) характеризуют именно эти согласованные решения, которые оказываются приемлемыми с точки зрения комплекса задаваемых свойств. При дизайне они реализуются в следующих процедурах:

- 1) выборе модифицируемых структур соединений;
- 2) определении заменяемых фрагментов модифицируемых структур, вычисляемых на основе их количественного вклада в свойство анализируемого соединения;
- 3) оценке новых синтонов, вводимых в структуры.

По исследуемым видам активности были выявлены признаки, характерные и для высоко-активных, и для неактивных соединений, и сделан комплексный прогноз. Кроме того, на каждом этапе дизайна проанализировано совокупное влияние структурных фрагментов на исследуемый комплекс свойств, включая токсикологические характеристики. Данные анализа по ряду активностей (рис. 1) показали, что большая часть фрагментов оказывает однонаправленное действие на целевую активность и токсические свойства. Следовательно, это может привести к обнаружению у вновь синтезированных веществ опасных токсикологических свойств наряду с их полезным целевым действием.

В то же время сравнительно небольшое число сочетаний фрагментов было оценено как благоприятное для целей создания высокоактивных, но безопасных по токсическим свойствам соединений. Используя их, мы предполагали, что можно получить вещества с оптимальным сочетанием исследуемых характеристик.

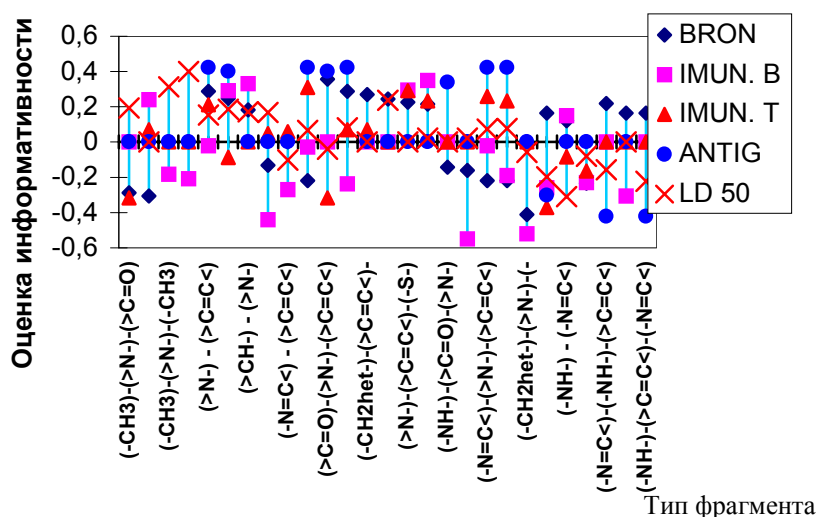
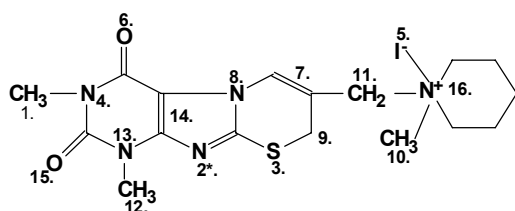
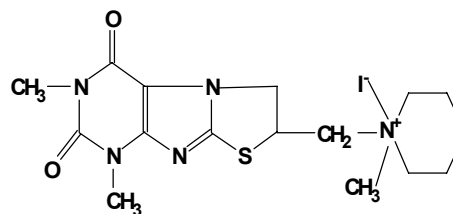


Рис. 1. Некоторые наиболее характерные фрагменты для разных видов активности и токсичности

Например, при конструировании бронхолитиков мы оценивали заменяемость фрагментов не по одной, а сразу по двум видам целевой активности - бронхолитической и иммуностропной, а также по двум видам токсического действия - острой токсичности и побочного эмбриотропного действия. Полученная таким образом структура соединения представляет собой оптимальный вариант со всех рассмотренных позиций.



(I) Базовая структура



(II) Сконструированная структура

Примечание: в базовой структуре цифрой с точкой обозначена очередность замены фрагментов, рассчитанная по бронхолитической активности.

Рис. 2. Пример конструирования бронхолитиков с учетом иммуностропной активности и токсичности.

Испытания, проведенные в дальнейшем доктором хим.-фарм. наук Ф.А. Халиуллиным и доктором м.н. Ф.С. Зарудиным в БГМУ, подтвердили прогнозируемые свойства.

Таким образом, уже на стадии молекулярного дизайна возможно отразить различные комбинации структурных элементов, оцененных по степени их влияния на проявление различных эффектов, т.е. совместить или исключить различные виды действия. Эффективность результатов исследований SAR может быть достигнута при условии высокой скорости проводимых исследований, их доступности и прозрачности и, главное, тесного взаимодействия всех разработчиков БАВ: специалистов по расчетам SAR, химиков, фармакологов и т.д.

Модифицирование котарнина: алкинирование хлористого котарнина органоацетилендами Ag(I) и Cu(I)

Ухин Л.Ю.¹, Супоницкий К.Ю.², Карцев В.Г.³

¹НИИ физической и органической химии

Ростовского государственного университета

344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2

²Институт элементоорганических соединений

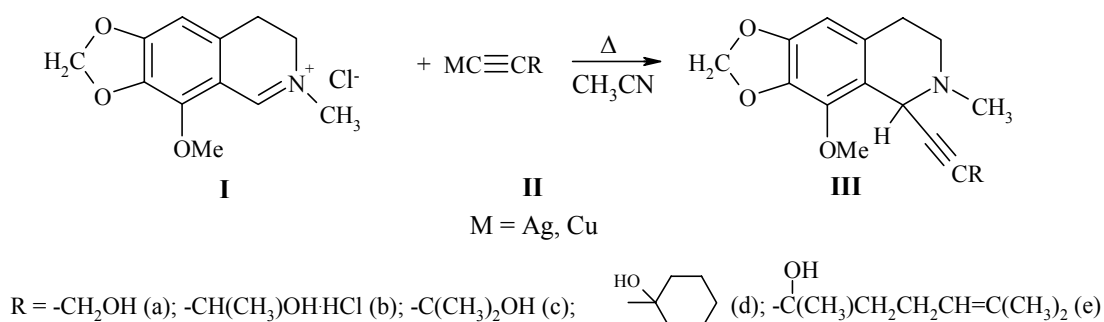
им. А.Н. Несмеянова РАН

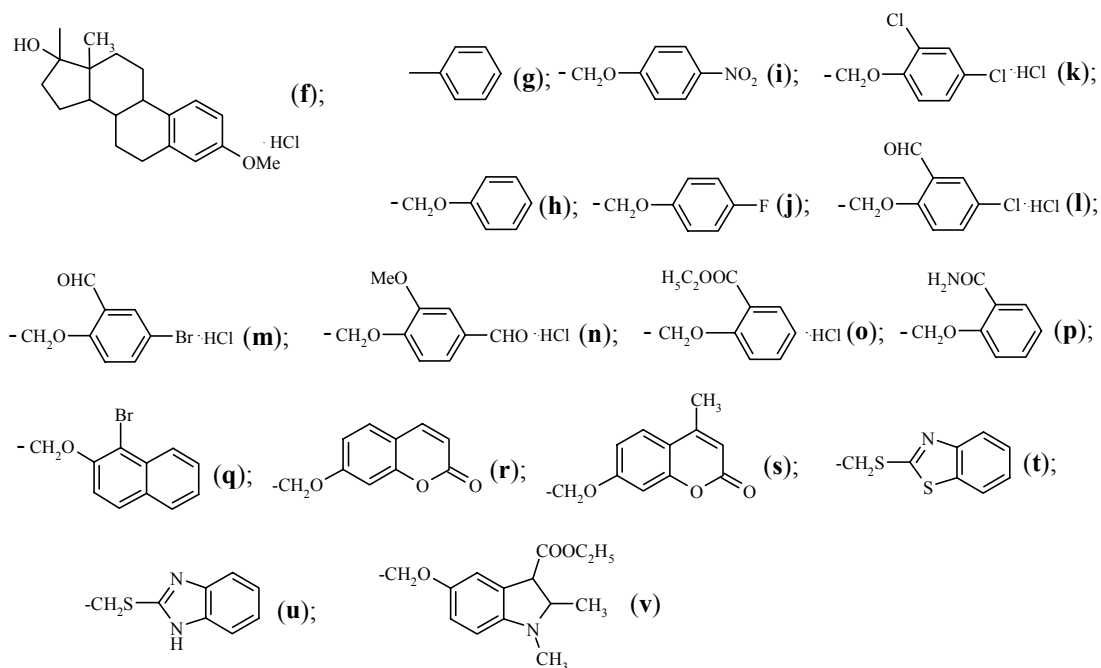
117813, Москва, ул. Вавилова, 28

³InterBioScreen

121019, Москва, а/я 218

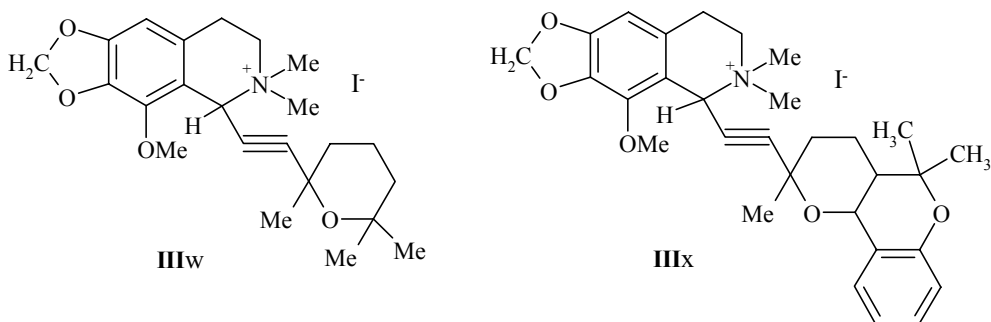
Модифицирование природных веществ – в том числе алкалоидов – перспективный путь создания новых биологически активных соединений. Работая с котарнином, мы обратились к органоацетилендам Ag(I) и Cu(I), которые широко применяются в органическом синтезе со 2-й половины XX века [1,2]. Их привлекательность для химиков объясняется простотой получения, гидролитической устойчивостью и возможностью использования в присутствии подавляющего большинства функциональных групп. К недостаткам следует отнести взрывоопасность некоторых из них, а также продуктов их разложения. Котарнин хлорид, являясь циклической иминиевой солью, легко алкилируется магнием-органическими соединениями [3]. Однако круг вводимых таким способом заместителей практически ограничен углеводородными радикалами, так как реактивы Гриньяра несовместимы с активными функциональными группировками. Ранее [4] мы показали, что соли иминия гладко алкинируются фенилацетилендами Ag(I) и Cu(I), образуя соответствующие пропаргиламины. Аналогичного поведения можно было ожидать и от котарнин хлорида. Действительно, было найдено, что он легко взаимодействует с органоацетилендами серебра и меди при кратковременном нагревании в ацетонитриле, образуя ацетиленовые производные III:





Реакции проводились в основном с ацетиленидами серебра, так как отдельные опыты с медными производными дали более низкие выходы.

Количество полученных соединений демонстрирует общность реакции, а их совокупность обладает практически неисчерпаемыми возможностями для дальнейшего модифицирования с использованием кратных связей и функциональных группировок. Не все основания III удалось получить в кристаллическом состоянии. Некоторые были выделены в виде гидрохлоридов (b, f, k, l, m, n, o), а соединения III (w, x) – только в виде иодметилатов:



Нам не удалось получить в чистом виде серебряные ацетилениды фенилэтинилкарбинола и дифенилэтинилкарбинола, оказавшиеся нестабильными в условиях синтеза.

Все соединения III охарактеризованы ИК- и ПМР-спектрами, а строение одного из них – 5[1H-1(3'-гидроксипропин-1-ил)]-4-метокси-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолина (IIIa) – установлено методом рентгеноструктурного анализа.

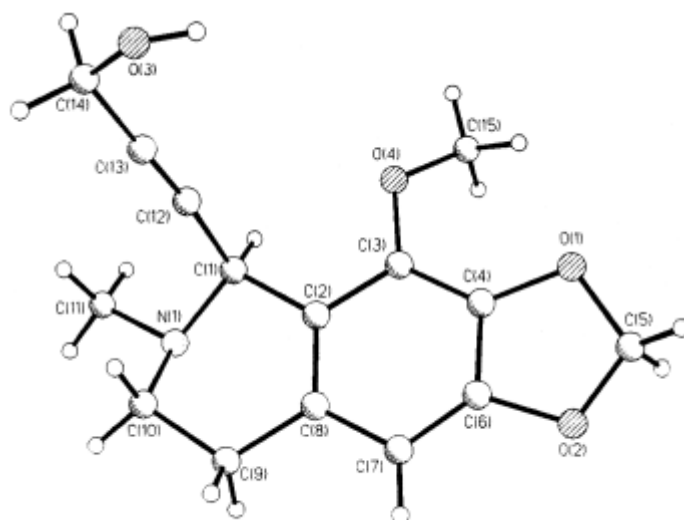


Рис. 1. Общий вид молекулы III а.

Кристалл IIIa содержит 2 симметрично независимые молекулы, строение которых отличается в основном ориентацией CH_2OH -группы относительно тройной связи C(13)-C(14). В обеих молекулах 5-членный цикл имеет конформацию конверта, а изохинолиновый фрагмент находится в конформации полукресла.

1. А.М. Сладков, Л.Ю. Ухин, *Усп. химии*, **37**, вып. 10, 1750 (1968).
2. А.М. Сладков, И.Р. Гольдинг, *Усп. химии*, **48**, вып. 9, 1625 (1979).
3. A.R. Katritzky, A.F. Pozharskii; *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd Edition, 2000, Pergamon, p. 246.
4. Л.Ю. Ухин, В.Н. Комиссаров, Ж.И. Орлова, О.А. Токарская, А.И. Яновский, Ю.Т. Стручков, *ЖОрХ*, **23**, вып. 6, 1323 (1987).

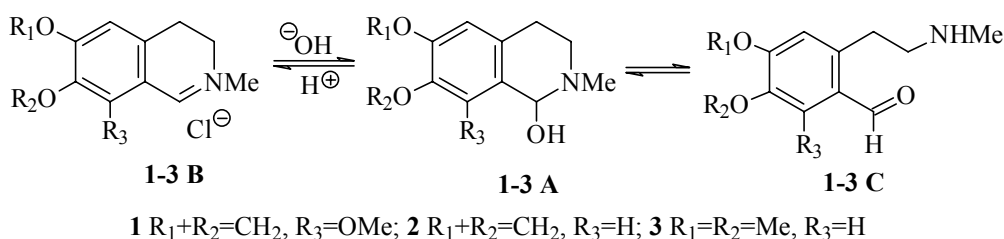
Новые реакции котарнина с СН- и NH-кислотами

У2

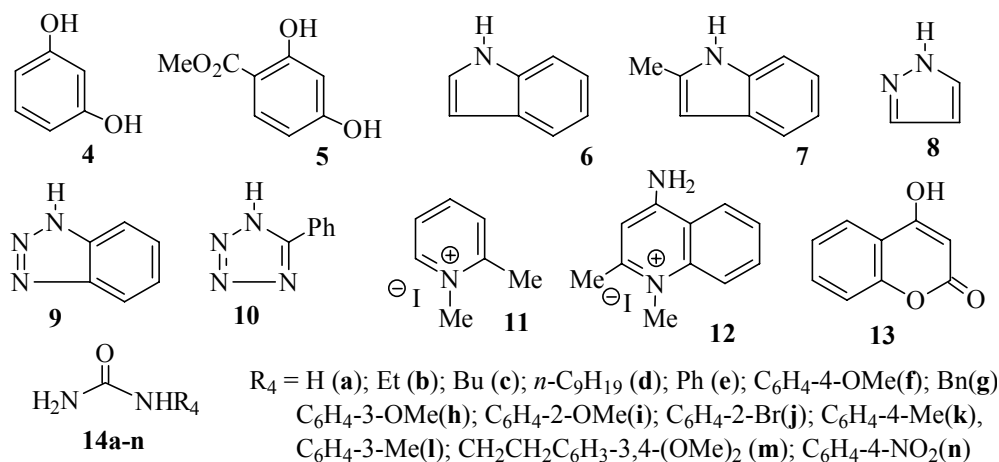
Фисюк А.С., Рыжова Е.А.

Омский государственный университет
644086, Омск, пр. Мира, 55а

Природные 3,4-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины, такие как котарнин **1A**, гидростинин **2A**, лодаль **3B** неизменно привлекают интерес как с биологической, так и с синтетической точек зрения. С одной стороны, они обладают биологической активностью [1,2], с другой - являются строительными блоками для синтеза более сложных производных изохинолина [2]. В кислой среде эти соединения существуют в виде азометинов **B**, в щелочной - карбиноламинов **A**, способных к кольчато-цепному таутомерному равновесию с образованием карбонильных производных **C**, и могут вступать в реакции, характерные для азометинов или альдегидов. Являясь соединениями с высокой реакционной способностью, они могут быть использованы в качестве реагентов комбинаторного синтеза для создания серий производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. С целью расширения числа известных превращений этих соединений нами изучены их взаимодействие с некоторыми СН- и NH-кислотами на примере котарнина.



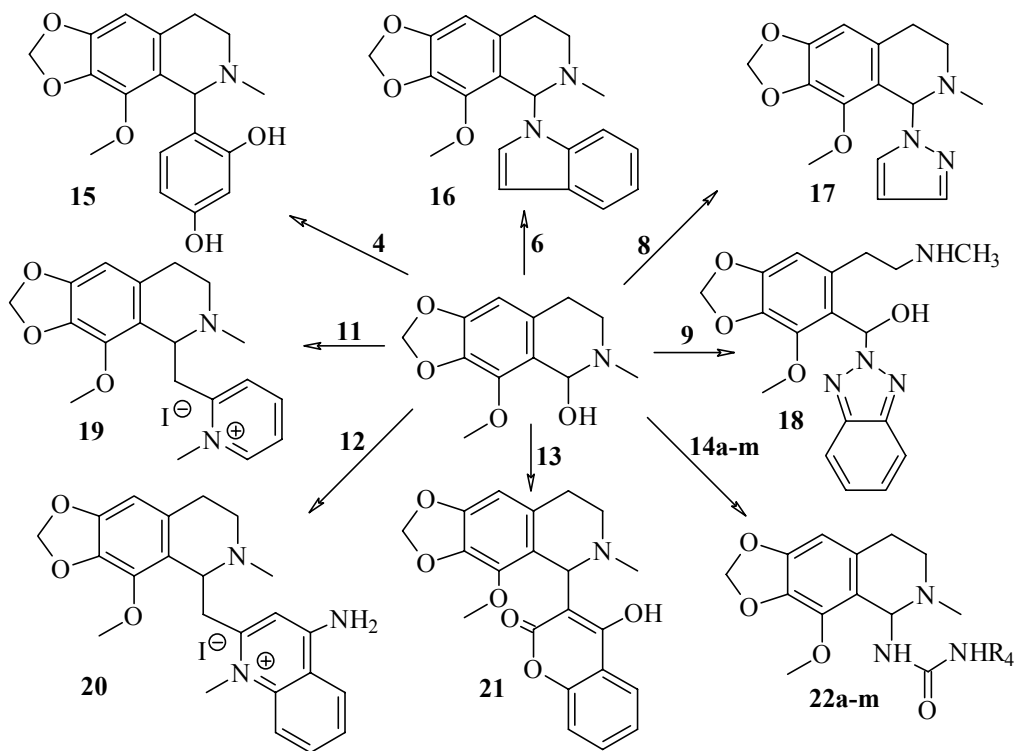
Многие производные котарнина были синтезированы на рубеже XIX-XX веков, поэтому их строение современными методами анализа не установлено [3]. Относительно недавно было показано, что котарнин конденсируется с карбонильными соединениями и уксусным ангидридом [4], аминами [5], фталидом и его производными [6], гидроксиламином [7] и диазосоединениями [8].



Мы изучили взаимодействие котарнина **1** с соединениями **4-14**. Было установлено, что его реакции с резорцином **4**, мочевиной **14a-n**, гетероцическими NH- и СН-кислотами **6, 8, 9** и **11, 12**, протекают в мягких условиях (этанол, комнатная температура, 0,5-8,0 ч) и приводят к ранее неизвестным производным **15-20, 22a-m** с выходами от 60 до 95%. Продукты реакции **15-20, 22a-m** выпадают в осадок и могут быть легко выделены и очищены кристаллизацией из подходящего растворителя. В то же время нам не удалось получить в этих условиях производные соединений **5, 7, 10, 14m**.

По-видимому, реакция котарнина с нуклеофилами обратима и существенно зависит как от стерических, так и от электронных факторов. При увеличении стерических затруднений (соединения **6** и **7**), а также при увеличении NH-кислотности в ряду гетероциклов **6, 8-10** и замещенных мочевины **14**, равновесие для соединений **7, 10, 14n** сдвигается в сторону исходных продуктов. Литературные данные свидетельствуют, что в реакциях с карбонильными соединениями аналогично и поведение котарнина. При взаимодействии котарнина с метилкетонами образуются стабильные продукты [4], а в случае сильных СН-кислот, таких как 1,3-дикарбонильные соединения, продукты конденсации в чистом виде получить не удастся, а их нагревание в спирте приводит к исходным соединениям [3].

В этих условиях не протекает реакция и с 4-гидроксикумарином **13**. Продукт конденсации **21** удалось получить только при проведении реакции в отсутствие растворителя на силикагеле при действии микроволнового излучения [9].



Работа выполнена по идее и поддержке InterBioScreen.

1. М.Д. Машковский. *Лекарственные средства*. Москва. Медицина. 1993. **1**. 736 с.
2. А.Г. Михайловский. *ХГС*. **395**, 5, 579 (2000).
3. *Kropf. Ber.* **37**, 2744 (1904).

4. H. Moehrle; B. Grimm. *Arch. Pharm.* **319**, 11, 1018 (1986).
5. K. Harsanyi, D. Korbonits. *Magy. Kem. Foly.* **81**, 10, 431 (1975).
6. Pat. JP 62149677 M. Oba. *Chem. Abstr.* **108**, 94827 (1987); Pat. JP 62149678 M. Oba. *Chem. Abstr.* **108**, 22131 (1987); Pat. US 4684732 M. Taniguchi, Y. Morita, Sh. Hayakawa, O. Kawashima. *Chem. Abstr.* **107**, 236500 (1986); Pat. EP 161499 Y. Takeda. *Chem. Abstr.* **104**, 129892 (1983).
7. H. Moehrle, B. Grimm. *Arch. Pharm.*, **319**, 9, 835 (1986).
8. B. Goerber, G. Bauer, S. Pfeifer, G. Dube, G. Engelhardt, H. Jancke, *Pharmazie*, **28**, 4, 221 (1973); B. Goerber, G. Bauer, S. Pfeifer, G. Dube, G. Engelhardt, H. Jancke. *Pharmazie*, **28**, 5, 310 (1973).
9. P. Cruz, E. Diez-Barra, A. Loupy, F. Langa. *Tetrahedron Lett.* **37**, 7, 1113 (1996).

Синтезы и свойства 1,2-дигидро-4-хиназолинонов

Хачатрян Д.С., Матевосян К.Р.

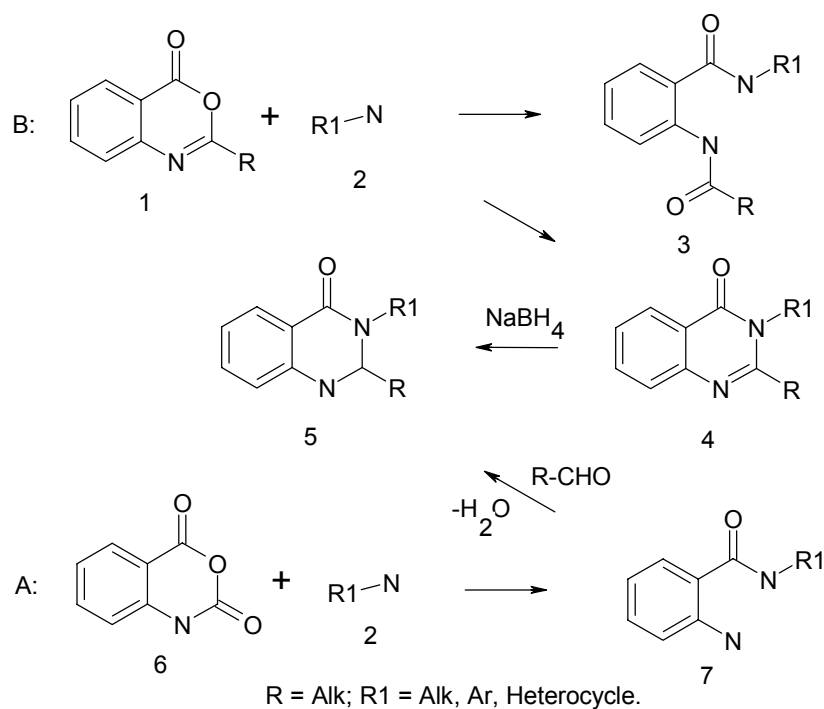
ООО «Технолог»

114700, Долгопрудный Московской обл.

В последние 10 лет сильно возрос интерес к синтезу и изучению свойств производных хиназолинона. По-видимому, это связано прежде всего с тем, что они, являясь аналогами природных алкалоидов, проявляют самую разнообразную биологическую активность [1-7]. С другой стороны, ранее [8, 9] было показано, что при восстановлении 4-хиназолинов боргидридом натрия получают 1,2-дигидро-производные, которые обладают более высокой биоактивностью, чем их предшественники.

Таким образом, разработка удобных методов синтеза широкого круга новых производных 1,2-дигидро-4(3Н)-хиназолинонов представляется весьма актуальной задачей.

Из известных доступных путей синтеза (см. схему) искомым структур направление (А), на наш взгляд, дает возможность синтеза большого разнообразия 4-хиназолинонов посредством вариации заместителей в применяемых амидах антраниловой кислоты и альдегидах.

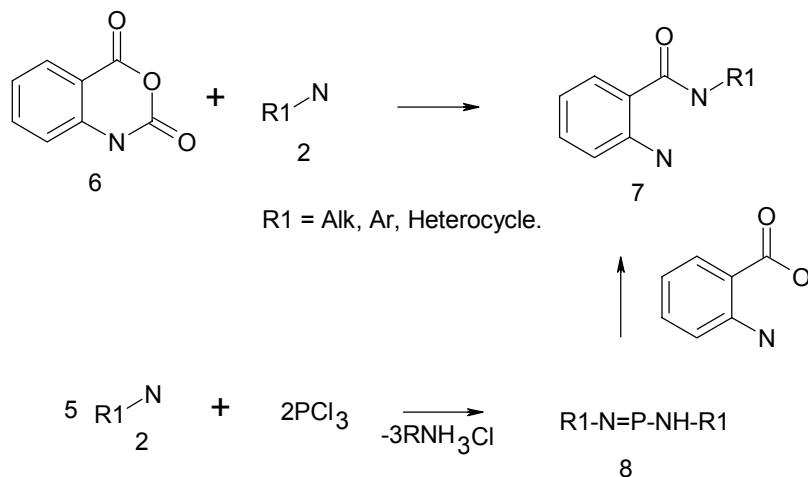


Настоящий доклад посвящен изучению возможностей синтеза как исходных амидов антраниловой кислоты и альдегидов, так и конечных производных 1,2-дигидро-4(3Н)-хиназолинонов, и обобщает результаты проведенных нами исследований за последние 3 года.

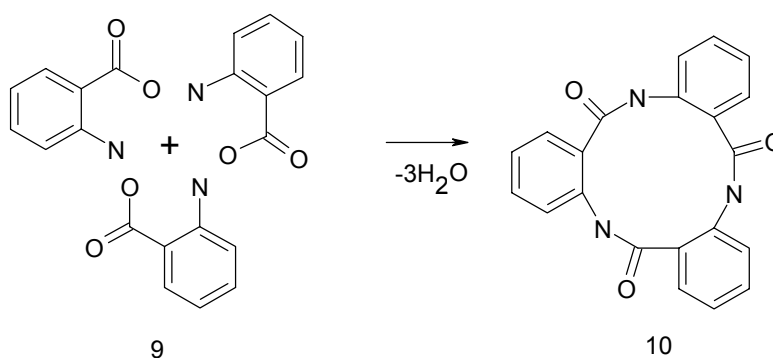
Синтез производных антраниловой кислоты

Наиболее распространенный метод синтеза амидов антраниловой кислоты (7) основан на взаимодействии изатоинового ангидрида (6) с алифатическими и ароматическими аминами

[10-12]. Однако этот метод оказался неприемлемым из-за недоступности фосгена, который применяется в синтезе изотиоинового ангидрида. Кроме того, из-за протекания побочных процессов метод не обеспечивает удовлетворительных выходов целевых продуктов (7). Поэтому нами был выбран метод, включающий стадию получения фосфориленаминов (8).



При вовлечении в указанную реакцию разнообразных аминов оказалось, что алифатические и ароматические амины гладко реагируют с антраниловой кислотой, приводя к образованию производных амида антраниловой кислоты с высокими выходами. Например, таким методом получены: пропил-, бутил-, фенил-, 2,3,4-моно- и дизамещенные фениламины, фурфурил- и бензиламины (7) с выходом 70-80%. Исключение составляли 2,6-дизамещенные фениламины и вторичные и третичные алкиламины, при использовании которых (по-видимому, из-за стерических затруднений) вместо процесса амидирования происходила тримеризация самой антраниловой кислоты по типу пептидного синтеза по схеме:

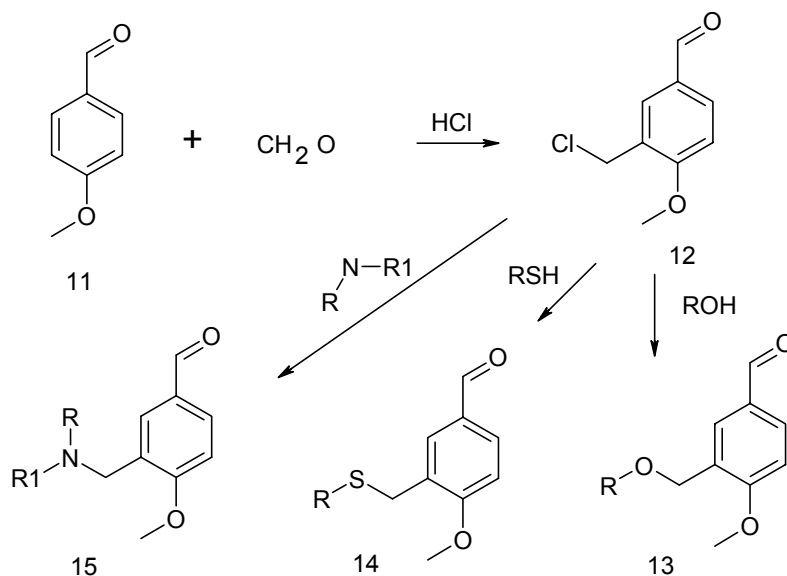


Строение синтезированных структур установлено сравнением их физико-химических констант с известными образцами, а также на основе анализа их ПМР- и масс-спектров.

Таким образом, выбранный метод синтеза дал возможность получить свыше 20 производных амидов антраниловой кислоты, что позволило очертить сферу применимости данного метода.

Синтез производных анисового альдегида

Хорошо известна роль реакции хлорметилирования для введения функциональных групп в ароматическое кольцо. С другой стороны, известно также, что наличие метокси-заместителей в молекуле способствует увеличению ее биологической активности. Поэтому мы выбрали в качестве объекта исследования анисовый альдегид с целью синтеза новых ароматических альдегидов посредством его хлорметилирования и замещением атома хлора различными нуклеофилами (амины, фенолы, спирты, тиолы и др.).

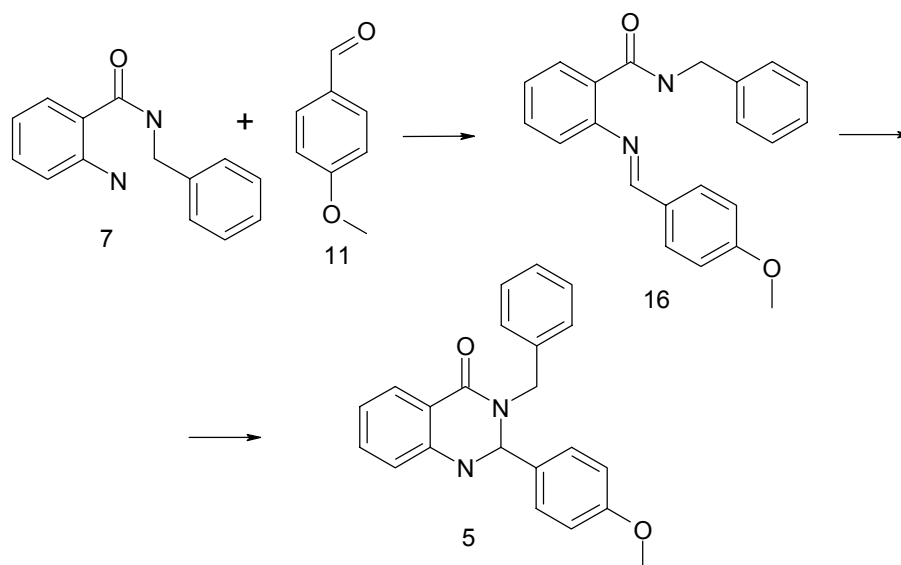


В результате был разработан препаративный метод получения 3-хлорметил-4-метоксибензальдегида (12), позволяющий осуществить процесс в больших масштабах с высокими выходами и меньшими материальными затратами.

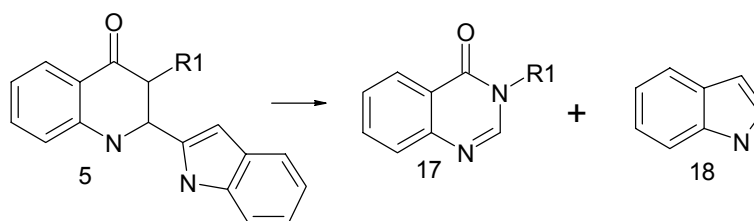
Полученный альдегид был вовлечен в реакции с различными нуклеофилами, в результате чего синтезировано не менее 100 новых ароматических альдегидов (12, 13, 14).

Синтез 1,2-дигидро-4(3Н)-хиназолинонов

Описанные методы синтеза хиназолинонов [8, 9, 13] включают взаимодействие амидов антралиновой кислоты (7) только с алифатическими альдегидами или с их ацетальми в среде этанола под действием соляной кислоты. Наши попытки использовать в этих условиях вместо алифатических ароматические альдегиды не привели к положительным результатам. В связи с этим для нахождения условий протекания такого процесса на примере взаимодействия анисового альдегида (11) с бензиламидами антралиновой кислоты (7) были опробованы различные общеизвестные методы, приводящие к промежуточному образованию оснований Шиффа (16). Однако эти попытки обычно приводили или к продукту (16), или к смеси соединений (16) и (5). Тем не менее при длительном кипячении реагентов в смеси ксилола с уксусной кислотой единственным продуктом реакции оказался 1,2-дигидро-2(4-метоксифенил)-3-бензил-4(3Н)-хиназолинон (5).

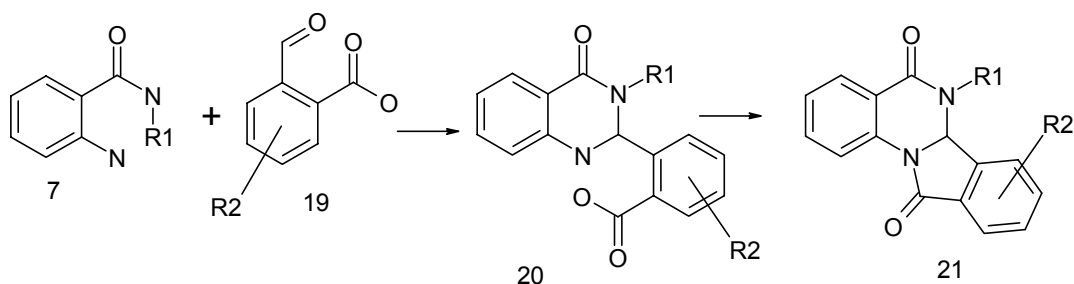


Далее было найдено, что этот способ с успехом применим для получения обширного ряда производных хиназолинона (5) (свыше 200 структур), вводя в конденсацию синтезированные нами амиды антрилиновой кислоты и альдегиды (в том числе и коммерчески доступные), за исключением некоторых альдегидов (индол-, пиридин- и пиразол- альдегиды).

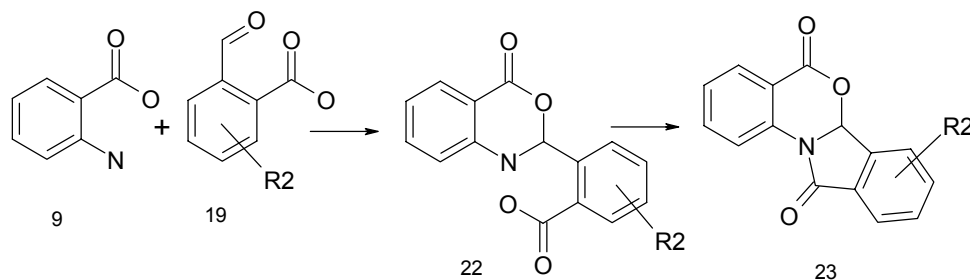


В последних случаях процессы завершаются образованием соединений (17) путем отщепления ароматического остатка из положения 2 хиназолинонового кольца.

Ранее [8, 9] было показано, что хиназолиноны (5), имеющие алкильные заместители в положении 2, легко алкилируются алкилгалогенидами с образованием 1-алкил производных, однако наши попытки ацилировать 2-арилхиназолиноны (5) ацетилхлоридом, бензоилхлоридом и фенилизотиоцианатом оказались неудачными. Однако при использовании в синтезе хиназолинонов ароматических альдегидов, содержащих карбоксильную группу (2-альдобензойные кислоты (19)), реакции завершались образованием продуктов внутримолекулярного ацилирования (21).



Интересно отметить, что с 2-альдобензойными кислотами (19) антраниловая кислота реагирует аналогичным образом по следующей схеме:



с образованием соединения (23) через промежуточное соединение (22). Именно этот путь протекания реакции подтвержден синтезом соединения (22) (конденсацией смеси исходных реагентов (9) и (19) в спиртовой среде) и переводом его в (23) в тех же условиях. Структуры всех синтезированных соединений установлены на основе данных ПМР-, ЯМР C^{13} - и масс-спектрометрии. Было обнаружено, что хиназолиноны (5) и (21), содержащие объемные заместители в положениях 2 и 3 (R и R1), проявляют стереоизмерию, обусловленную затрудненностью вращения вокруг C-N связи.

Таким образом, проведенные исследования дали возможность осуществить синтез целого ряда производных 1,2-дигидро-4(3Н)-хиназолинонов, а найденные закономерности позволяют в дальнейшем вести их целенаправленный синтез.

Авторы благодарны сотрудникам и особенно вице-президенту компании InterBioScreen профессору В.Г. Карцеву за неоценимую помощь и поддержку в реализации предложенной вашему вниманию работы. Благодарим также сотрудников лаборатории физико-химического анализа ИОХ РАН во главе с доктором Б. Угреком за помощь в установлении структур синтезированных соединений.

1. А.Л. Дьяконов, М.В. Тележнецкая. *Химия природ. соед.*, № 3, 297 (1997).
2. F.A. Yascın, A.M. Eissa, A.A.F. Wasfy, *Indian J. Chem.*, **33B**, 1193 (1994).
3. R.S. Atkinson, P.J. Ayscough, L.W. Gattrel, T.M. Raynhum, *Tetr. Lett.*, **39**, 4377 (1998).
4. C. Parkanyi, Yuan H. Liang, B. H. E. Stromberg, A. Evenzahav, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 749 (1992).
5. B. Srivastava, J.S. Shukla, Y.S. Prabhakar, A.K. Saxena, *Indian J. Chem.*, **30B**, 332 (1991).
6. N.J. Liverton, D.A. Armstrong, D.A. Claumon, D.C. Remy, J.J. Baldwin, R.J. Lunch, Jhang Guixiang, R.J. Gold, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 483 (1998).
7. Н.Н.Тонких, М.В. Петрова, А.Ф. Мишиев, К.В. Рыжанова, Ф.М. Авотиньш, А.Я. Страков, *ХГС*, **7**, 936 (2000).
8. K. Okomura, T. Oine, Y. Yahamada, G. Hayashi, M. Nakama, *J. Med. Chem.*, **11**, 348 (1968).
9. K. Okomura, T. Oine, Y. Yahamada, G. Hayashi, M. Nakama, T. Nose, *J. Med. Chem.*, **11**, 788 (1968).
10. H. Ott, G.E. Hardtmann, M. Denzer, A.J. Frey, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 777 (1952).
11. Palazzo, Giuseppe; Silvestrini, Bruno *U.S.* **3**, **409**, **668** (Cl. 260-558) 1968.
12. E.C. Wagner, M.F. Fegley, *Org. Synthesis*, **12**, 27 (1947).
13. H. Bohme, H. Boing, *Archiv. Pharm.*, **Bd 294**, 556 (1961).

Химия и фармакологическая активность алкалоидов *Arundo donax* L.

У2

Хужаев В.У., Жалолов И.Ж., Арипова С.Ф., Мирзаев Ю.Р., Курмуков А.Г.

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77*

В данном сообщении приводятся результаты исследований алкалоидов, которые включают: выделение и очистку индивидуальных компонентов; изучение физико-химических свойств и спектральных характеристик; идентификацию известных и установление строения новых соединений, изучение их взаимосвязей; получение их различных производных; фармакологические испытания; поиск перспективных источников ценных препаратов для медицины и сельского хозяйства. В совокупности это является одной из самых актуальных задач химии природных соединений.

Цель наших исследований - изучение алкалоидов растения *Arundo donax* L., относящегося к семейству злаковых. *A. donax* - тростниковидный горный камыш, представляющий собой многолетний гигантский злак, достигающий высоты 5-6 м [1,2]. Он широко распространен в Европе, средиземноморских островах, на юге Закавказья и Средней Азии, легко культивируется. Растение широко применяется в народной медицине как потогонное и мочегонное средства, а также для лечения женских заболеваний [3]. Ценные биологические свойства главного алкалоида этого растения – донаксина - послужили стимулом для поиска новых сырьевых источников этого растения в Узбекистане.

Нами изучен алкалоидный состав дикорастущих видов *A. donax* с 2-х мест произрастания (Кашкадарья, Ферганская область) и культивированных видов из ботанических садов Ташкента и Самарканда. Исследованию были подвергнуты надземная часть растения, корни и корневища, стебли, соцветия. Установлено, что алкалоиды локализованы главным образом в листьях, корнях и корневищах. Изучение алкалоидного состава *A. donax* в зависимости от места произрастания и периода вегетации показало, что сумма алкалоидов различается как в количественном, так и в качественном отношении [4].

Главным по содержанию в сумме алкалоидов культивированного вида (Самарканд) и дикорастущего вида (Кашкадарья) является донаксин. Дикорастущее растение с Кашкадарьи богаче алкалоидами как в качественном, так и в количественном отношении и может служить источником получения донаксина, так как содержание его составляет 0,14% от веса воздушно-сухого растения.

В результате разделения полученных сумм алкалоидов выделено 13 оснований.

Таблица. Алкалоиды *A. donax* L.

№	Название	Состав	T _{пл} , °C
1.	Донаксин	C ₁₁ H ₁₄ N ₂	134-135
2.	Фенил-β- нафтиламин	C ₁₆ H ₁₃ N	109-110
3.	Дезоксивазицинон	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O	110-112
4.	Арундин	C ₁₇ H ₁₄ N ₂	164-166
5.	Ардин	C ₁₈ H ₁₆ N ₂	аморфн.
6.	Донаксарин	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	218-220
7.	Донаксанин	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	162-164
8.	Донаксаридин	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	178-180
9.	Донин	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄	126-128
10.	Арундинин	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O	146-148
11.	Буфотенин	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O	аморфн.
12.	Донаксамин	C ₁₀ H ₁₂ N ₂	178-179
13.	N-окись донаксина	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	136-138

Из выделенных оснований пять - известные, описанные ранее алкалоиды (донаксин, фенил- β -нафтиламин, дезоксивазицинон, буфотенин, N-окись донаксина), остальные восемь – новые алкалоиды, строение которых нами установлено. Новые алкалоиды относятся к индолилалкиламиновым, 3,3'-дииндолилметановым, бензоксазиновым и N-метилпирролидоновым основаниям.

Арундин (1) и ардин (2) - димерные алкалоиды, производные 3-алкилиндола, отличаются по массе на 14 м.е. На основании спектральных данных установлено, что ардин близок по структуре к арундину и отличается от последнего лишь наличием одной N-метильной группы в ароматическом кольце.

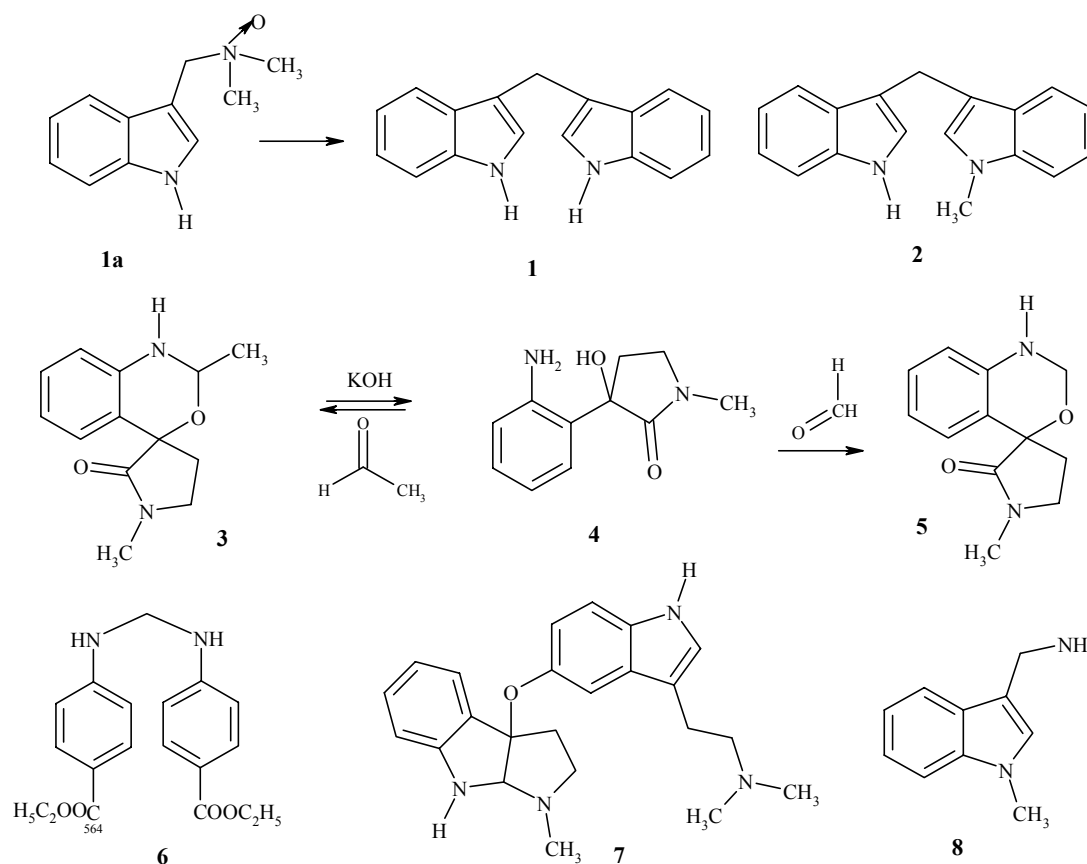
Строение этих алкалоидов доказано на основании спектральных характеристик, а арундина - и полусинтезом из N-окиси донаксина (1a) [5,6].

Алкалоид донаксарин (3) – «третичное» основание, спектральные характеристики которого и его химические превращения указывали на то, что он имеет строение, близкое донаксаридину. В связи с этим установление строения обоих алкалоидов проводилось параллельно. Щелочным омылением донаксарина получено основание, идентичное по физико-химическим константам и спектральным характеристикам алкалоиду донаксаридину. Конденсация донаксаридина с уксусным альдегидом привела к получению соединения, идентичного алкалоиду донаксарину. Окончательное строение донаксарина и донаксаридина было установлено рентгеноструктурным анализом (РСА).

По данным РСА донаксарин имеет строение спиро [N-метилпирролидин-2-он,)-3,4-(2'-метилбензоксазина -3',1')]. Донаксарин является трициклической молекулой и содержит плоское бензольное и пирролидиновое (4 β -конверт) кольца, которые сохраняют свою конформацию, а также 6-членный оксазиновый гетероцикл в конформации «03' α , C2' β -полукресло» за счет конденсации его с ароматическим кольцом [7].

Схема

Химические превращения алкалоидов *A. donax* L.



Донаксаридин (4) по данным РСА является 3-окси-3(2-аминофенил) N-метилпирролидин-2-оном [7], т.е. бициклической молекулой, состоящей из 2-аминофенильного и замещенного пирролидинового колец, которые соединены через C1'-C3 связь. Взаимное расположение плоского 2-аминофенильного и 4β-конверт пирролидинового колец способствует образованию внутримолекулярной Н-связи между неподеленными электронными парами атома О2 и атомом Н группы NH₂, о чем свидетельствуют расстояния O2...N2 2,88 Å, O2...H-N 2,34 Å и угол O2-H-N 118° [7].

Алкалоид донаксанин (5) по спектральным характеристикам напоминает донаксарин и донаксаридин. Вполне естественно возникает вопрос о возможности осуществления синтеза его на основе донаксаридина, что и было осуществлено нами. На схеме отражен этап такого перехода. Донаксанин - продукт конденсации донаксарина с формальдегидом [8].

Алкалоид донин (6) имеет димерное строение, содержит по спектральным данным 2 дизамещенных бензольных кольца и является производным диэтилового эфира п-аминобензойной кислоты [9].

Особый интерес вызвало выделение нового димерного алкалоида арундинина (7), структура которого была установлена с привлечением всего арсенала современных физико-химических методов установления строения природных соединений [10]. Спектральные данные основания, его молекулярная масса свидетельствовали о бимолекулярном характере алкалоида, причем одна половина димера представляла собой фрагмент производного донаксина, замещенного в ароматическом кольце. Пик иона с m/z 204 с элементарным составом C₁₂H₁₆N₂O указывал, что связь мономерного остатка производного донаксина с другой половиной молекулы осуществляется посредством кислородной функции. Пик иона с m/z 190 состава C₁₁H₁₄N₂O свидетельствовал о характере 2-й половины димера, состоящего из трех циклов.

На основании данных масс-спектропии и спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, включая 1D и 2D эксперименты как в гомо-, так и в гетероядерных режимах, предложена структура для арундинина, которая полностью подтверждена данными РСА [11]. Установлено, что молекула арундинина состоит из двух частей, соединенных между собой эфирным мостиком. Все циклы имеют плоскую форму, исключение составляет 5-членный цикл с N-метильной группой, принимающий форму полукресла. Следует отметить, что арундинин является 1-м димерным алкалоидом подобной структуры из серии алкалоидов *A. donax*.

Из *A. donax* нами выделен также алкалоид донаксамин (8), являющийся N-метильным производным 3-аминометил индола, строение которого доказано на основании совокупности спектральных данных [12].

Фармакологические свойства *A. donax* изучались в отделе фармакологии и токсикологии ИХРВ АН Республики Узбекистан под руководством профессора, д. м. н. А.Г. Курмукова и к. м. н. Ю.Р.Мирзаева.

Интерес к растению *A. donax* L. связан прежде всего с наличием алкалоида донаксина, гидрохлорид которого проявляет высокую физиологическую активность. В результате проведенных исследований установлено, что донаксин гидрохлорид - препарат ардонин - является эффективным маточным стимулятором. В экспериментах он оказался активнее (в абсолютных дозах) широко применяемого в медицине пахикарпина и (по фармакологической широте) бревиколлина. Он повышает стимулирующее действие серотонина и бревиколлина на гладкую мускулатуру матки. Составлен лабораторный регламент и получен патент на способ его получения [13].

Испытывалось влияние производных донаксина - индолилуксусной кислоты и ее амида на деятельность центральной нервной системы. Оба вещества увеличивали снотворный эффект этанамина натрия. Изучалось и влияние этих соединений на антиагрессивное поведение мышей по методу Вагнера. Опыты показали явно выраженное антиагрессивное действие, продолжительность которого составляла 45 мин.

Таким образом, производные донаксина обладают весьма перспективными фармакологическими свойствами, представляющими безусловный интерес для фундаментальной и прикладной фармакологии.

1. *Флора СССР*. М-Л: АН СССР, 1934, Т. 2, с. 302-303.
2. *Флора Узбекистана*. Т.: АН УзССР, 1941, Т. 1, с. 220.
3. Dutta S.K., Yosai S.K. *Chem.Ind.*, 1967, V. 48, p. 2046-2047.
4. Хужаев В.У., Арипова С.Ф., Шакиров Р.Ш., *Химия природ. соедин.*, 1994, с. 687-688.
5. Хужаев В.У., Арипова С.Ф., Шакиров Р.Ш., *Химия природ. соедин.*, 1994, с. 685-686.
6. Хужаев В.У., Арипова С.Ф., *Химия природ. соедин.*, 1995, с. 328-329.
7. Хужаев В.У., Арипова С.Ф., Ташхожаев Б., *Химия природ. соедин.*, 1995, с. 720-727.
8. Хужаев В.У., Арипова С.Ф., Абдуллаев У.А., *Химия природ. соедин.*, 1994, с. 727-730.
9. Хужаев В.У., Арипова С.Ф., Абдуллаев У.А., *Химия природ. соедин.*, 1996, с. 221-224.
10. Khusaev V.U., Aripova S.F., *Second International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds*, Turkey-Eskishehir, 1996, 018.
11. Жалолов И.Ж., Хужаев В.У., Арипова С.Ф., Левкович М.Г., Ташходжаев Б., Абдуллаев Н.Д., *Химия природ. соедин.*, 1998, с. 790-795.
12. Жалолов И.Ж., Арипова С.Ф., Хужаев В.У., Левкович М.Г., *Химия природ. соедин.*, 1999, с. 422.
13. Садыков О., Жалолов И.Ж., Хужаев В.У., Арипова С.Ф., Шакиров Р.Ш., Курмуков А.Г., Арипов Х.Н., Сагдуллаев Ш.Ш., Патент РУз. от 12.05.1997 г.

Синтез и изучение водорастворимых низко- и высокомолекулярных соединений гемина

У1

Чашихина С.З., Потапов Г.П.

Сыктывкарский государственный университет
167001, Сыктывкар, Октябрьский просп., 55

В последние годы природные порфириновые соединения стали широко исследоваться и все чаще применяться в качестве лекарственных препаратов для лечения различных заболеваний [1–4].

Однако большинство природных порфириновых соединений и их металлокомплексов не растворимы в воде, что практически не дает возможности реализовать их в качестве перспективных лекарственных средств. В связи с этим представляется актуальной задача разработки методов получения водорастворимых производных порфиринов. Решение этой задачи открывает новые пути создания разнообразных лекарств, используемых в качестве радиозащитных, противовоспалительных, диагностических и других средств.

В настоящей работе описано получение водорастворимых соединений гемина и оптически активного органического основания α -фенилэтиламина (α -ФЭА, а также методика иммобилизации полученного соединения на полимеры-носители различной природы:

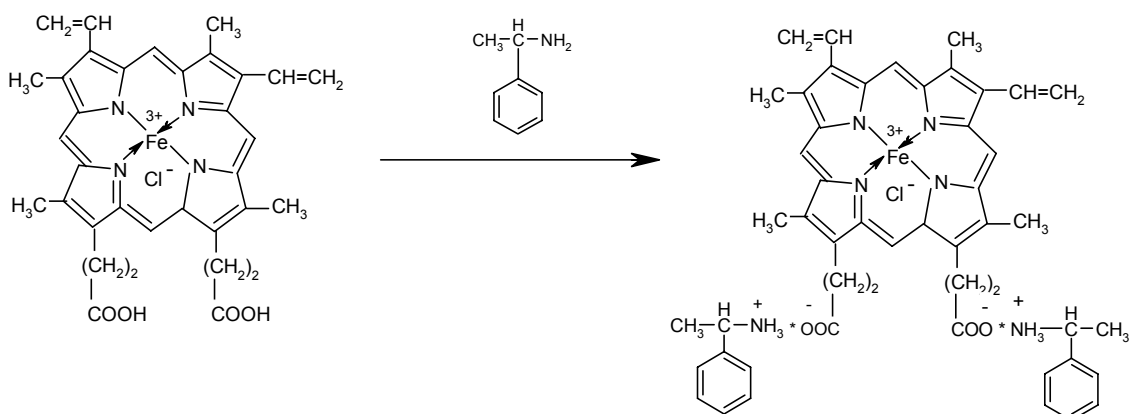


Рис 1. Реакция солеобразования гемина с (-)- α -фенил-этиламина.

Синтез солеобразного производного гемина проводили в водном растворе в термостатированных реакторах в течение 80 мин и оптимальной температуре 80°C. Было установлено, что α -ФЭА взаимодействует с гемом достаточно легко, о чем свидетельствует образование окрашенного водного раствора.

Для синтеза был использован α -ФЭА с углом вращения -37° . Наличие солевой связи между карбоксильными группами гемина и α -ФЭА подтверждено спектральными методами. Очистку гидрофильных производных гемина проводили экстракцией CCl_4 . Полученный продукт представляет собой порошок черного цвета, хорошо растворимый в воде.

Для подтверждения структуры полученного соединения использовали способность гемината α -ФЭА разлагаться под действием сильной минеральной кислоты. Так, при действии на продукт соляной кислоты гемин выпадает в осадок, а α -ФЭА переходит в раствор в виде гидрохлорида. Результаты химического разложения были положены в основу аналитической методики определения мольного отношения гемина и α -ФЭА в полученном продукте. Результаты определения мольного отношения гемина к α -ФЭА показали, что в продукте оно равно 1:1,98,

т.е. $\approx 1:2$. Найденное мольное отношение в продукте реакции подтверждает приведенную выше схему солеобразования гемина и α -ФЭА.

Как следует из рис. 2, потенциометрическая кривая титрования гемината- α -ФЭА раствором соляной кислоты имеет 2 скачка потенциала, что доказывает протекание реакции солеобразования по двум карбоксильным группам гемина.

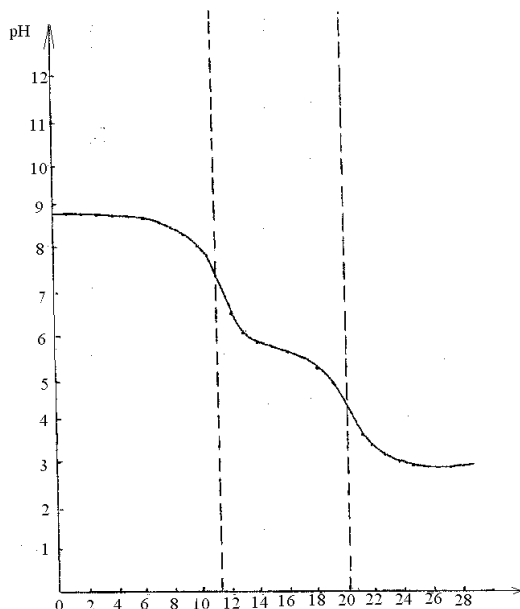
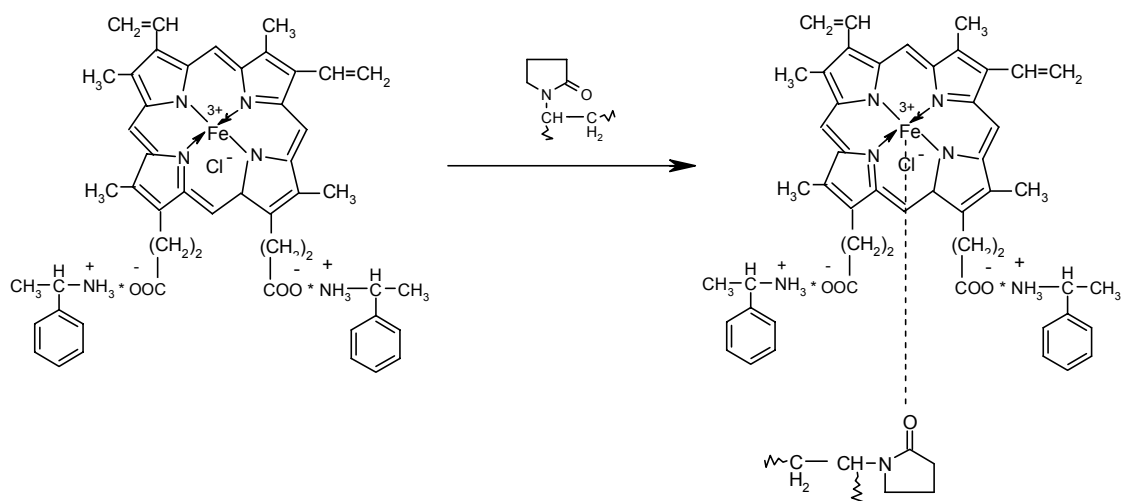


Рис. 2. Кривая потенциометрического титрования гемината (-) α -фенилэтиламина.

Известно, что α -ФЭА применяется как физиологически активное вещество, бактерицид, репеллент и др. [5]. Взаимодействие α -ФЭА и гемина, возможно, модифицирует физиологически активные свойства каждого компонента.

Известно также, что физиологически активное вещество в живом организме находится примерно 3–5 ч. Увеличить это время можно иммобилизацией полученного соединения гемин- α -ФЭА на полимер-носитель, в результате чего могут быть получены лекарственные формы с пролонгированным действием.

Наиболее перспективным в этом отношении является использование синтетических и природных полимеров, в частности, N-поливинилпирролидона (ПВП) и декстрана:



Поведение иммобилизованных лекарственных веществ в организме значительно отличается от поведения низкомолекулярных. В настоящее время установлено, что иммобилизация лекарственных веществ на полимере-носителе позволяет пролонгировать терапевтический эффект, усиливать терапевтическое действие иммобилизованного препарата, придавать новые свойства низкомолекулярному веществу.

В данной работе использовали ПВП с молекулярной массой 12600, а декстраны – 30000–40000. Иммобилизацию гемин- α -ФЭА проводили в водном растворе при перемешивании в течение 80 мин и температуре 80°C. Продукт иммобилизации выделяли путем осаждения этанолом или ацетоном.

Электронные спектры поглощения иммобилизованных продуктов показали смещение полосы Соре, характерной для порфиринов, в длинноволновую область. Это подтверждает реакцию комплексобразования низкомолекулярного соединения гемина- α -ФЭА и полимера-носителя.

Состав полимерного комплекса гемин- α -ФЭА-ПВП изучен методом скоростной седиментации. Анализ и расчет проводили по методу Сведберга [6]. Из полученных данных можно сделать вывод, что в полимерном комплексе гемин- α -ФЭА-ПВП на 12 звеньев ПВП приходится 1 моль производного гемина.

Изучение стабильности аминопроизводных гемина в кислой среде показало, что низкомолекулярный продукт обладает малой стабильностью. Так, гемин- α -ФЭА полностью разлагается в течение 10 мин. Иммобилизация указанного соединения на ПВП значительно повышает его стабильность. Иммобилизованная форма гемин- α -ФЭА-ПВП разлагается полностью в этих же условиях через 96 ч.

Изучение стабильности аминопроизводных гемина в кислой среде в дальнейшем может быть полезно для создания лекарственных препаратов на основе гемина, которые можно было бы применять перорально.

Таким образом, полученные новые соединения на основе природного порфирина и оптически активных органических оснований являются перспективными для разработки нового поколения физиологически активных препаратов.

1. А.А. Кубатиев. *Порфирины, витамин В₆ и рак*. Тула, 1972, с. 87–105.
2. З. Бак. *Химическая защита от ионизирующей радиации* / Пер. с англ. М.: Атомиздат, 1968, с. 232.
3. С.А. Гулиева, А.А. Кубатиев. *Рак и порфирины* // *Вопросы онкологии*. Т. 17, № 7, с. 86 (1971)
4. Е.Т. Хасанова, Н.И. Фетисова. *Применение порфиринов в медицине* // *5-я Всесоюзная конференция по координационной и физической химии порфиринов. Тезисы докладов*. Иваново, 1988. С. 95.
5. *Химический энциклопедический словарь*. М.: Советская энциклопедия, 1983. С. 614.
6. T. Svedberg, K.O. Pedersen. *The ultracentrifuge*. Oxford, 1946. 430 p.

Методы синтеза amino-1,2,4-триазинов как потенциальных антиконвульсантов

Чупахин О.Н.¹, Русинов В.Л.¹,
Кожевников Д.Н.¹, Кожевников В.Н.¹,
Раевский К.С.², Наркевич В.Б.²

¹Уральский государственный технический университет
620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19

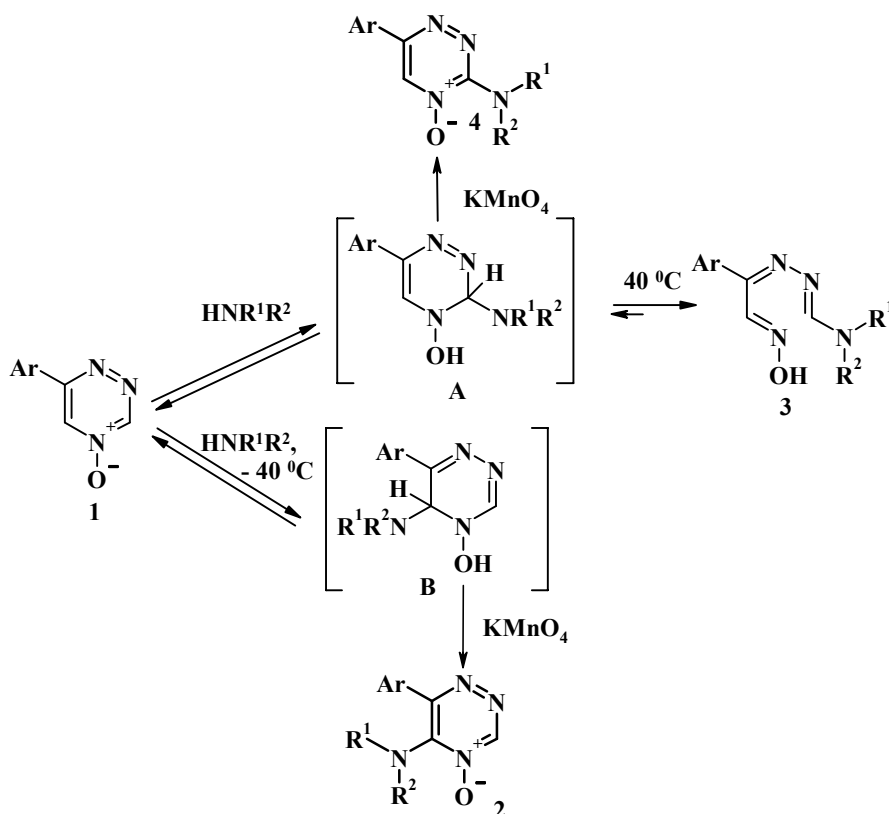
²НИИ фармакологии РАМН
125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Поиск новых методов синтеза amino-1,2,4-триазинов представляет большой интерес, так как в этом ряду известно много биологически активных соединений и, в первую очередь, антиконвульсантный препарат *ламотриджин* © (6-(2,3-дихлорфенил)-3,5-диамино-1,2,4-триазин).

Мы разработали удобные методы прямого введения остатков аммиака и алифатических аминов в 1,2,4-триазин-4-оксиды **1** с применением методологии нуклеофильного замещения водорода. При этом нам удалось найти условия для региоселективного проведения окислительного аминирования 1,2,4-триазин-4-оксидов с образованием соответствующих 3- или 5-амино-1,2,4-триазин-4-оксидов.

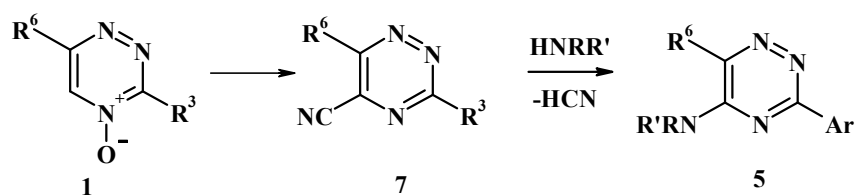
Окислительное аминирование (реакция Чичибабина) является удобным инструментом для введения остатков аминов в азотистые гетероциклы. Однако применение этой реакции ограничено выбором аминов, так как в присутствии сильных окислителей многие алкиламины сами подвергаются окислению. Мы разработали новый синтетический подход, позволяющий селективно проводить аминирование 1,2,4-триазин-4-оксидов алифатическими аминами. При взаимодействии 6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксидов **1** с эквивалентом алкиламинов в растворе ацетона при -40°C в присутствии перманганата калия образуются 5-амино-1,2,4-триазин-4-оксиды **2**. Очевидно, что реакция протекает через образование σ^{H} -аддуктов **В** по 5-му положению 1,2,4-триазина, окислительная ароматизация которых и приводит к продуктам **2**. Преимущества такой методики перед классической (аминирование в системе жидкий амин/ KMnO_4) становятся очевидными, если учесть очень плохую растворимость KMnO_4 в большинстве аминов алифатического ряда. В связи с этим использование разработанной нами процедуры позволяет существенно расширить границы применимости реакции окислительного аминирования.

Проведение реакции 1,2,4-триазин-4-оксидов **1** с аминами при комнатной температуре и в отсутствие окислителя приводит к тому, что равновесие смещается в сторону σ^{H} -аддуктов **А** по 3-му положению гетероцикла, которые раскрываются с образованием устойчивых открыто-цепных 6-амино-1-гидрокси-1,4,5-триазагексатриенов **3**. Такое раскрытие цикла обратимо и позволяет не только выводить из реакционной массы продукты присоединения аминов по 3-му положению 1,2,4-триазинового цикла, но и проводить окислительную ароматизацию циклических σ -аддуктов **А** при обработке KMnO_4 до соответствующих 3-амино-1,2,4-триазин-4-оксидов **4**.

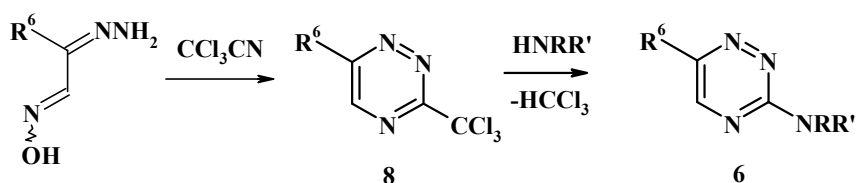


HNR^1R^2 = метиламин, диметиламин, пирролидин, пиперидин и др.

Другим подходом к синтезу amino-1,2,4-триазинов стало замещение легкоуходящих групп. Было обнаружено, что в качестве последних в ряду 1,2,4-триазинов удобно использовать циано- и трихлорметильные группы, так как они легко замещаются на остатки алифатических аминов. Для осуществления этой методологии нами были разработаны препаративные методы получения исходных 5-циано- и 3-трихлорметил-1,2,4-триазинов **7** и **8**. Так, прямое цианирование 1,2,4-триазин-4-оксидов ацетонцианогидрином в присутствии триэтиламина приводит к образованию 5-циано-1,2,4-триазинов **7**, которые под действием алиламинов дают 5-амино-1,2,4-триазины **5**.



В результате циклизации гидразонов изонитрозоацетофенонов с трихлорацетонитрилом в присутствии метилата натрия были получены различные 3-трихлорметил-1,2,4-триазины **8**, которые в реакции с аминами дают 3-амино-1,2,4-триазины **6**.



Некоторые из синтезированных аминопроизводных 1,2,4-триазинового ряда показали удовлетворительную антиконвульсантную активность на моделях максимального электрошока и судорожных припадков, вызванных различными конвульсивными агентами (коразол, ТСК, NMDLA).

При изучении потенциального противосудорожного эффекта на модели судорог, вызванных коразолом, было обнаружено, что 3-диметиламино-6-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-4-оксид в дозе 100 мг/кг обладает антиконвульсивным действием, проявляющемся в предупреждении клонико-тонических судорог. В дальнейших экспериментах было обнаружено, что 6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксиды с остатками различных аминов в положении 3, при дозе 400 мг/кг проявляют защитный противосудорожный эффект, устраняя возникновение ложного клонуса, истинного клонуса и тонической экстензии, т.е. тех компонентов судорожного припадка, предупреждение которых принято считать доказательством наличия антиконвульсивных свойств. Противосудорожный эффект соединений с фторфенильным заместителем в 6-м положении 1,2,4-триазинового цикла сохранялся и при значительно меньших дозах.

Дальнейшие исследования были продолжены на модели наркотического сна, вызванного введением гексенала. В контроле продолжительность сна составила 2-3 мин. Аналогичные данные получены в опытах с тиопенталом натрия. Удлинение сна до 10 и более минут расценивали как наличие потенцирующего действия исследуемого вещества. Ряд полученных 1,2,4-триазин-4-оксидов в дозе 100 мг/кг вызывал и отчетливый эффект потенцирования длительности гексеналового сна, которая увеличивалась в 3-6 раз.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 99-03-32923).

Шакиров Р.Ш., Шакирова У.Т.

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан,
700170, Ташкент, пр. Х. Абдуллаева, 77*

Род *Petilium* представлен двумя видами: *Petilium eduardi* (Rgl.) Vved. и *Petilium raddeana* (Rgl.) Vved. Оба растения содержат стероидные алкалоиды.

Изучение стероидных соединений из растительных источников представляет большой интерес вследствие их высокой физиологической активности, сложности строения, а также в связи с тем, что эти соединения могут быть исходными продуктами для получения ценных лекарственных препаратов. Настоящая работа посвящена химическому изучению растений *Petilium eduardi* и *Petilium raddeana*.

Надземная часть *Petilium eduardi*, собранная в стадии цветения и плодоношения в Бабатаге Сурхандарьинской области содержит до 1,02% суммы алкалоидов. Разделением суммы алкалоидов выделено 19 алкалоидов, из них 16 новых: эдпетицин, эдпетицидин, эдпетицинин, эдпетилин, эдуардин, эдуардинин, эдпетинозин, эдпетицидинин, эдпетилин, N-окись империалина, эдпетилидинин, элпетилинин, петин, N-окись петина, империазин и пеймизин. Все выделенные новые алкалоиды из этого вида растения в основном относятся к C-нор, D-гомостероидным алкалоидам, а эдпетилидинин и эдпетилинин к новым типичным стероидным алкалоидам (схема 1).

Основной гетероциклический скелет эдпетицина (1) установлен на основании близости спектральных данных эдпетицина и продуктов превращения империалина [1,2]. Положение карбонильной группы и двойной связи предложено на основании характерного сильнополюсного смещения сигнала протонов 19-метильной группы в ЯМР-спектре эдпетицина относительно соединений в дезоксодигидроэдпетицине, дезоксодигидроимпериалоне, дезоксотетрогидроимпериалоне на 10, 4 и 17 гц соответственно. Расположение гидроксильной группы при атоме C-20 доказано на основании характерных фрагментов в масс-спектре эдпетицина (m/z 154, 155, 156) и данных ЯМР-спектра синглет при 1,04 м.д. Стереохимия сочленения колец и ориентация метильных групп установлена на основании данных ИК- и ЯМР-спектров (полоса Больмана и значения химических сдвигов протонов метильных групп (19-CH_3 , 21-CH_3 и 27-CH_3) [3].

Структура эдпетицидина (2) установлена по аналогии со структурами эдпетицина [3] и корсеверилина [4]. В отличие от эдпетицина в эдпетицидине 27-CH_3 группа ориентирована α -экваториально, а вместо карбонильной группы при атоме C-3 имеется α -ОН группа. Положения двойной связи и ОН-групп и сочленения колец установлены на основании данных ЯМР и масс-спектрометрии [5].

Основной скелет и расположение функциональных групп эдпетицинина (3) установлено на основании сравнения его спектральных данных (масс- и ЯМР) с таковыми для корсеверилина [4] и соответствующих его производных. Сравнения значений химических сдвигов протонов 19-метильной группы в эдпетицинине, его триацетильном производном, эдпетицининдионе и соответствующих производных корсеверилина [4] дало возможность расположить ОН-группы при атомах C-3 и C-6. Положение третьей ОН-группы у атома C-15 установлено по пикам фрагментов с m/z 111, 112, 164, 179 в масс-спектрах алкалоида и его производных и подтверждено отсутствием ее влияния на химический сдвиг 19-CH_3 -группы в ЯМР-спектре. Стереохимия заместителей и сочленения колец установлены на основании данных ИК- и ЯМР-спектроскопии [6].

Между эдпетилидином (4) и эдуардином (5) осуществлен взаимный переход. При восстановлении эдуардина получен эдпетилин, а при окислении эдпетилидина хромовым ангидридом в уксусной кислоте - эдуардин. Нахождение 3β -ориентированной ОН-группы при атоме C-3 и карбонильной группы при атоме C-6 в эдуардине устанавливается сравнением разности химических сдвигов протонов 19-CH_3 в ЯМР-спектрах этих соединений и их ацетилпроизводных с таковыми для империалина и ацетилимпериалина [1, 2, 7, 8].

Структура эдуардинина (6) установлена на основании получения идентичных продуктов окисления эдуардинина и известного алкалоида эдпетилидина, которые отличаются конфигурацией ОН-группы при атоме C-6 [8]. Эдпетинозин является гликоалкалоидом

эдпетилидина (4) и имеет строение 3 β -D-глюкопиранозидоэдпетилидина [7, 9]. Строение эдпетилидинина (8) установлено по аналогии со строением эдпетизинина. Строение фрагмента, включающего кольца А и В, установлено по аналогии с эдпетизинином на основании данных ЯМР. Положения двойной связи и ОН-группы при атоме С-15 установлено на основании данных ЯМР и масс-спектрометрии [10]. Гликоалкалоид - эдпетилин (9) имеет строение 3 β -D-глюкопиранозидоимпериалина [11, 12].

Нам впервые удалось выделить из растения N-окись стероидного алкалоида империалина (10). При ее восстановлении получен империалин. Окисление империалина привело к изомерной N-окиси, что подтверждается данными ЯМР-спектра [11, 13].

Строение эдпетилидинина (11) подтверждено рентгеноструктурным анализом. Эдпетилинин (12) - гликоалкалоид эдпетилидинина имеет строение 3 β -D-ксилопиранозидоэдпетилидинина [14] и является 1-м представителем нового типа соединения с (С-20 и С-21)-еновым скелетом.

Основной скелет и расположение функциональных групп петина (13) установлены на основании сравнения его спектральных данных (ИК-, ЯМР-, масс-) с таковыми для дигидроимпериалина, изовертицина и корселидина. Окислением петина перекисью водорода получены N-окись петина (14), а восстановлением N-окиси петина получен петин [15].

Строение империазина (15) доказано на основании близости спектральных данных империазина и империалина. В отличие от структуры империалина в империазине С-27 метильная группа ориентирована α -экваториально.

Пеймизин (16) - алкалоид, структурно близкий иервину [16], впервые он был найден в *Fritillaria roylei* [17], но не было установлено его строение. Позже этот алкалоид был выделен нами из растения *Petilium eduardi* [11]. На основании сравнительного изучения химических сдвигов протонов «вторичных» и «третичных» метильных групп в ЯМР-спектрах пеймизина и его продуктов превращений с таковыми для иервина установлено строение данного алкалоида и его конфигурация [18].

Растение *Petilium raddeana* произрастает по каменистым склонам в горных районах Туркменистана. Изучение алкалоидного состава луковиц *P. raddeana* впервые было начато Аслановым Х.А., Садыковым А.С., Лазурьевским и др. [19,20], и в дальнейшем продолжено нами.

Содержание суммы алкалоидов колеблется от 0,7 до 1,0% в зависимости от органа растения и периода вегетации. Разделением суммы алкалоидов выделено 16 алкалоидов, из них 6 новых: петизин, петизинин, петизидинин, петизидин, петизидинон и радпетин. Все выделенные новые алкалоиды этого вида растения относятся к типичным стероидным алкалоидам (схема 2). Основной гетероциклический скелет и расположение функциональных групп петизина (17) установлены на основании спектральных данных и подтверждены сопоставлением с петилином [21]. Окислением петилина двуокисью марганца получен продукт, который оказался идентичным петизину (17). Следовательно, петизин имеет химическое строение $\Delta^{22(N)}$ -22, 26-иминохолестан-6, 23-диола [22].

Петизинин (18) - гликоалкалоид петизина (17) и имеет строение 3 β -D-глюкопиранозидо-петизина [22].

Строение петизидинина (19) подтверждено корреляцией со структурой алкалоида петизина (17). При дегидрировании петизина (палладием на угле) выделено вещество, идентичное петизидинину. Следовательно, в петизидинине «вторичная» ОН-группа находится при атоме С-3, «третичная» - при атоме С-23, а карбонильная группа - при атоме С-6. Таким образом, петизидинин имеет строение и конфигурацию 3 β -окси-20-(5'-окси-3'-метилпиридил-6') 5 α -прегнанона-6 [22]. Петизидинин - единственный представитель среди стероидных алкалоидов с пиридиновым кольцом, выделенный из растительного источника.

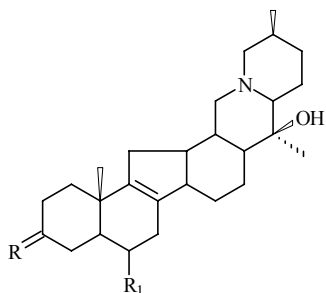
После пропускания через колонку с силикагелем петизин (17) изомеризуется и образуется петизидин (20). Изомеризация подобного типа известна в литературе. Факт перехода петизина в петизидин указывает на одинаковое сочленение колец А/В, В/С, С/Д и расположение функциональных групп. Таким образом, петизидин имеет строение и частичную конфигурацию 3 β -окси- $\Delta^{22(N)}$ -23,26-иминохолестан-6,22-диола [23]. Спектральные данные показывают, что петизидинон (21) может являться окисленным продуктом петизидина (20). Действительно, при окислении последнего хромовым ангидридом получен продукт, идентичный петизидинону. Таким образом, петизидинон имеет строение $\Delta^{22(N)}$ -23,26-иминохолестан 3,6,22-триона [24].

Строение радпетина (22) доказано методом PCA. Среди известных алкалоидов он является 1-м представителем, имеющим эпоксиэтилиденовую группу [25].

Среди выделенных нами стероидных алкалоидов и полученных на их основе производных обнаружены вещества, обладающие противовоспалительным, бронхорасширяющим, спазмолитическим, кардиотропным и холинотропным действием.

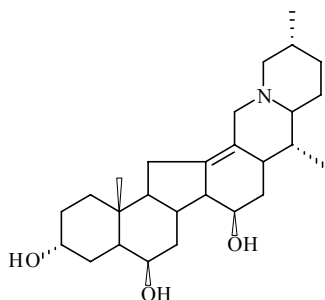
Схема 1

Новые алкалоиды *Petilium eduardi*

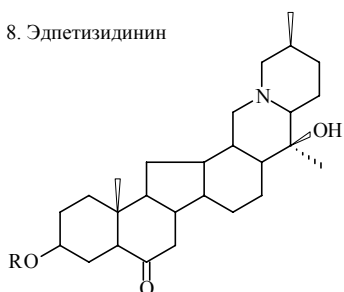


1. Эдпетизин $R=O$, $R_1 = \beta OH$

2. Эдпетизидин $R = \begin{smallmatrix} H \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$, $R_1 = \beta OH$



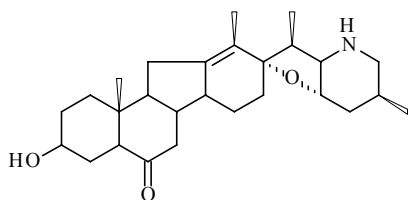
8. Эдпетизидинин



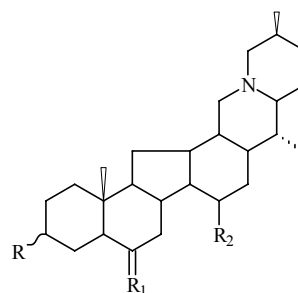
Импералин $R=H$

9. Эдпетилин $R = \beta\text{-D-Glcp}$

10. N-Окись импералина ($O \leftarrow N$)



16. Пеймизин



3. Эдпетизинин $R = \beta OH$,

$R_1 = \begin{smallmatrix} H \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$, $R_2 = \alpha OH$

4. Эдпетилидин $R = \beta OH$,

$R_1 = \begin{smallmatrix} H \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$, $R_2 = H$

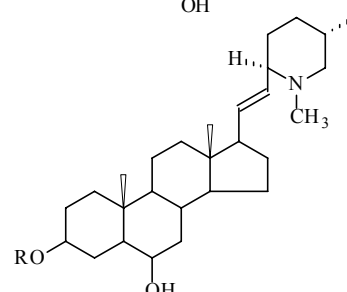
5. Эдуардин $R = \beta OH$, $R_1 = O$, $R_2 = H$

6. Эдуардинин $R = \beta OH$,

$R_1 = \begin{smallmatrix} H \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$, $R_2 = H$

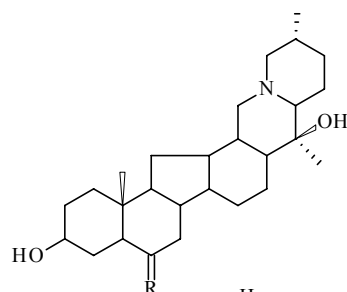
7. Эдпетинозин $R = O$, $\beta\text{-D-Glcp}$,

$R_1 = \begin{smallmatrix} H \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$, $R_2 = H$



11. Эдпетилидинин $R=H$

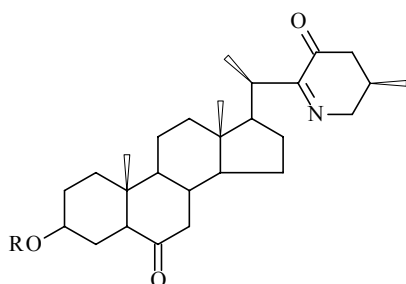
12. Эдпетилинин $R = \beta\text{-D-Xylp}$



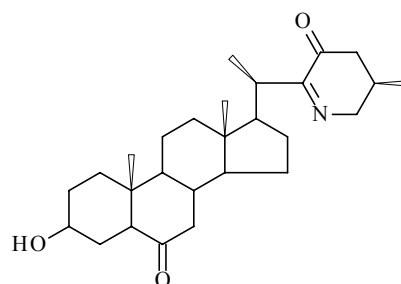
13. Петин $R = \begin{smallmatrix} H \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$

14. N-окись петина $R = \begin{smallmatrix} H \\ \diagup \\ OH \end{smallmatrix}$ ($O \leftarrow N$)

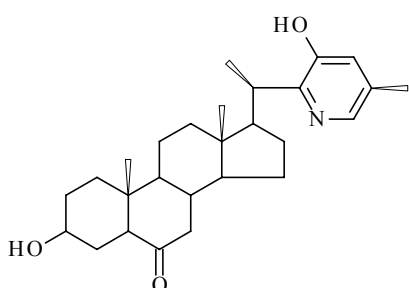
15. Империазин $R=O$



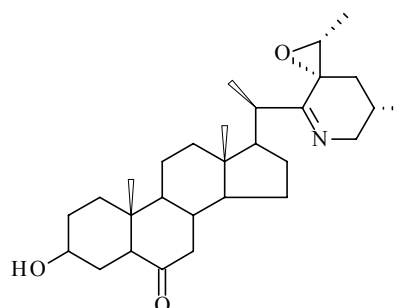
17. Петизин R=H

18. Петизинин R= β -D-Glcp

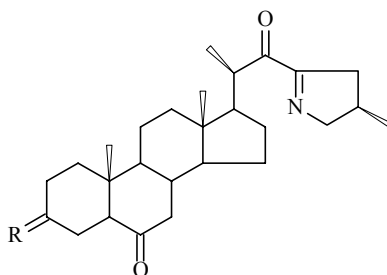
Петилин



19. Петизидинин



22. Радпетин

20. Петизидин R= $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$

21. Петизидинон R=O

1. Р.Н. Нуриддинов, Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 316 (1967).
2. Р.Н. Нуриддинов, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 260 (1968).
3. А. Набиев, Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 403 (1968).
4. Р.Н. Нуриддинов, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 258 (1968).
5. Р. Шакиров, А. Набиев, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 416 (1978).
6. А. Набиев, Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 676 (1976), 679 (1976).
7. Р. Н. Нуриддинов, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 333 (1969).
8. А. Набиев, Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 535 (1975).
9. У. Т. Шакирова, Р. Шакиров. *Химия природ. соедин.*, 617 (1997).
10. А. Набиев, Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 584 (1979).
11. Р. Шакиров, Р. Н. Нуриддинов, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 384 (1965), 317 (1967).
12. S. Ito, Y. Fukasawa, M. Mjyshita. *Tetrahedron Lett.* V. 36. P. 3161 (1976).

13. А. Набиев, Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 676 (1976).
14. С.М. Насиров, Б. Ташходжаев, К. Самиков, Р. Шакиров, М.Р. Ягудаев, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 864 (1987).
15. У.Т. Шакирова, Р. Шакиров. *Химия природ. соедин.*, 524 (1994).
16. S.M. Kurchan, M.I. Suffnese. *J. Am. Chem. Soc.* P. 2730 (1968).
17. T.G. Chop. *J. Am. Pharm. Ass. Sci.* P. 215 (1947).
18. Р. Шакиров, Р.Н. Нуриддинов, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 413 (1967).
19. А.С. Садыков, Г.В. Лазурьевский. *ЖОХ*, 13, 159 (1943).
20. Х.А. Асланов, А.С. Садыков. *ЖОХ*, 26, 579 (1956).
21. Р.Н. Нуриддинов, Б. Бабаев, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 604 (1969).
22. И. Нахатов, А. Набиев, Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 616 (1981); 747 (1983).
23. А. Набиев, И. Нахатов, Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов. *Химия природ.соедин.*, 528 (1982).
24. А. Набиев, Р. Шакиров, С.Ю. Юнусов. *Химия природ. соедин.*, 620 (1986).
25. Б. Ташходжаев, С. Насиров, А. Набиев, Р. Шакиров, К. Самиков., М.Р. Ягудаев. *Химия природ. соедин.*, 384 (1991).

Синтез 2,5-диметил-1-(пиридин-2-ил-этил- и пиридин-4-ил-этил)-пиперидин-4-онов и некоторых их производных

Шарифканов А.Ш., Алимжанова С.К., Абилов Ж.А.,
Бектибаева А.А., Ахметбекулы Е.

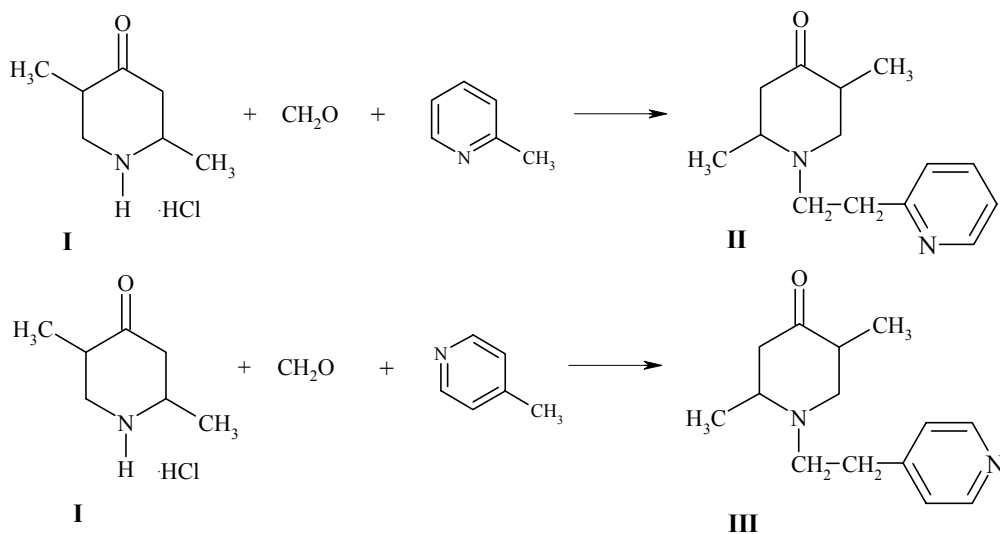
Казахский государственный национальный университет им. Аль-Фараби
480078, Алматы, пр. Аль-Фараби, 71

Синтез новых биологически активных соединений, содержащих азотистые гетероциклы, представляет интерес как в научном, так и практическом плане, поскольку позволяет получать продукты с широким спектром полезных свойств. Сочетание в одной и той же молекуле гидрированного и ароматического циклов должно привести к усилению биологической активности получаемых соединений.

Цель работы - исследование путей введения этилпиридинового цикла к атому азота 2,5-диметилпиперидин-4-она с помощью реакций аминотилирования и пиридилэтилирования и получение производных на основе вновь синтезированных продуктов.

Для введения к атому N пиперидин-4-она (I) этилпиридиновой группы использовали реакцию аминотилирования по Манниху [1]. Исследования показали, что наибольшие выходы продуктов наблюдаются при 90-95°C и продолжительности реакции 6 ч; соотношение реагентов - молярное, причем 2,5-диметилпиперидин-4-он следует брать в виде хлоргидрата (рН среды 2). В этих условиях были синтезированы 2,5-диметил-1-(пиридин-2-ил-этил)-пиперидин-4-он (II) с выходом 48% и 2,5-диметил-1-(пиридин-4-ил-этил)-пиперидин-4-он (III) с выходом 50%.

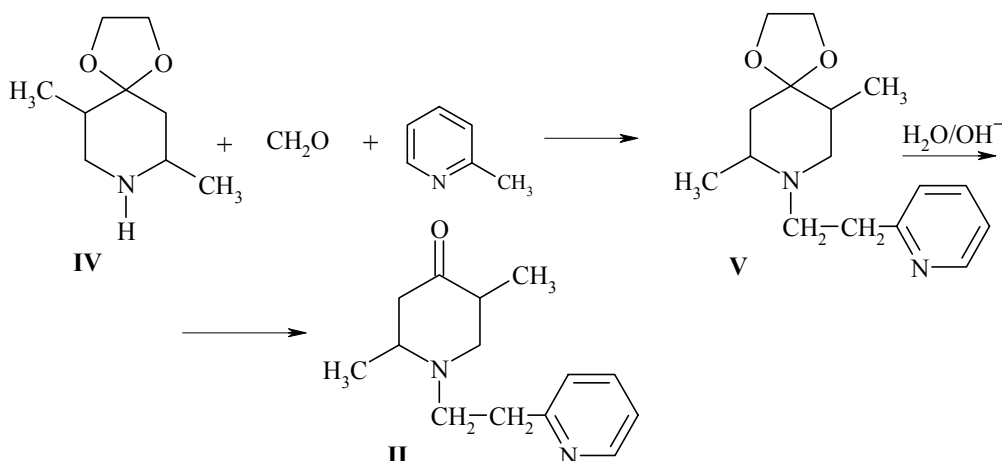
Реакции с 2- и 4-метил-пиридинами протекают по следующей схеме:



При использовании 2,5-диметилпиперидин-4-она в виде основания выходы продуктов составляли 35-40%.

Для доказательства протекания реакции аминотилирования по атому N пиперидин-4-она был проведен синтез целевого продукта с использованием 6,9-диметил-1,4-диокса-8-аза-спиро[4,5]декана (IV), не имеющего подвижного атома водорода.

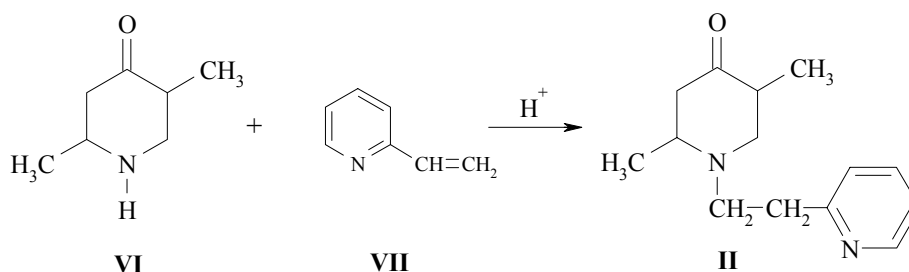
2-Метилпиридин был подвергнут реакции аминотилирования с 6,9-диметил-1,4-диокса-8-аза-спиро[4,5]деканом (IV) и формальдегидом; при этом был получен 6,9-диметил-8-(пиридин-2-ил-этил)-1,4-диокса-8-аза-спиро-[4,5]-декан (V) с выходом 47%.



При щелочном гидролизе получен 2,5-диметил-1-(пиридин-2-ил-этил)-пиперидин-4-он (II) с выходом 60%. Физико-химические константы соединения (II), синтезированного этим способом, совпадают с таковыми этого же соединения, полученного прямым синтезом - аминотетилированием 2-метил-пиридина 2,5-диметилпиперидин-4-она.

Таким образом, 2,5-диметил-1-(пиридин-2-ил-этил)-пиперидин-4-он получен двумя способами: прямым аминотетилированием пиперидин-4-она в кислой среде и защитой кетонной группы пиперидин-4-она.

Одним из удобных способов синтеза аминотетилпиридинов из аминов является реакция пиридилэтилирования [2,3]. Реакционная способность винилпиридинов зависит от сопряжения винильной группы с электроноакцепторным гетероатомом N, что обуславливает появление на β -углеродном атоме винильной группы избыточного заряда, благодаря которому возможно пиридилэтилирование [4,5]. Взаимодействием 2,5-диметилпиперидин-4-она с 2-винилпиридином в присутствии уксусной кислоты синтезирован 2,5-диметил-1-(пиридин-2-ил-этил)-пиперидин-4-он с выходом 62%, физико-химические константы которого идентичны с соединением (II), полученного аминотетилированием.



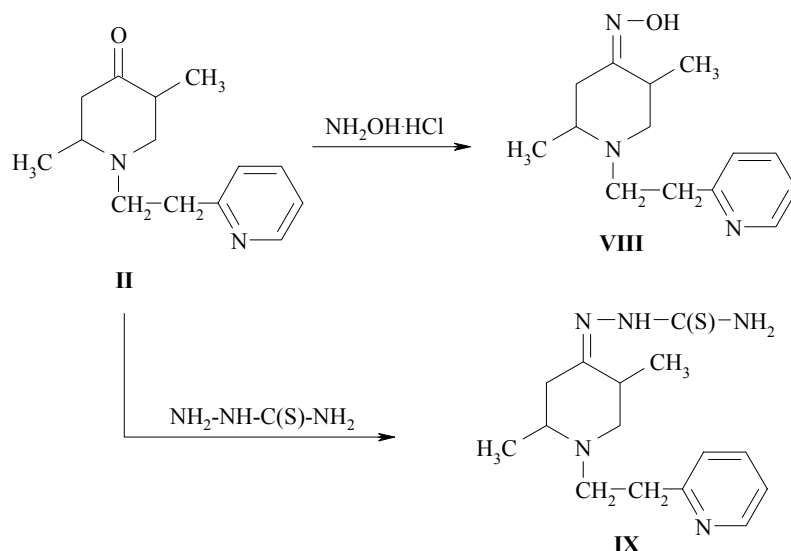
Строение 2,5-диметил-1-(пиридин-2-ил-этил)-пиперидин-4-она (II) было установлено с помощью ИК- и ПМР-спектроскопии. В ИК-спектре имеются полосы поглощения в области 1730 см^{-1} , характерные для $\text{C}=\text{O}$ группы; полосы $1465\text{--}1600\text{ см}^{-1}$, характерные для колебаний пиридинового кольца; отсутствуют полосы, характерные для NH -группы при $3300\text{--}3100\text{ см}^{-1}$. ИК- и ПМР-данные подтверждают строение полученного соединения: пиперидиновый цикл имеет правильную кресловидную жесткую форму с экваториальным расположением метильных групп при атомах C_2 и C_5 .

Наиболее характерными производными кетонов являются оксимы и гидразоны, среди которых найдены вещества с высокой биологической активностью.

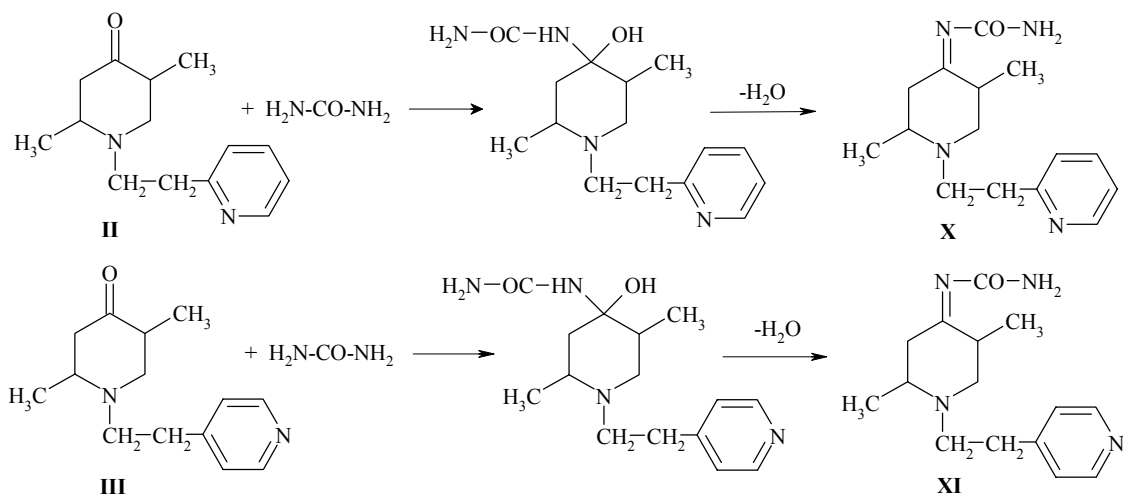
Оксим 2,5-диметил-1-(пиридин-2-ил-этил)-пиперидин-4-она (VIII) получен действием на кетон (II) избытка солянокислого гидроксиламина в присутствии ацетата натрия; в его ИК-спектре проявляются полосы поглощения оксимино-группы: 1656 см^{-1} ($\text{C}=\text{N}$) и 952 см^{-1} ($\text{N}-\text{OH}$).

Тиосемикарбазоны известны как противотуберкулезные, противовоспалительные и противоопухолевые препараты. Тиосемикарбазон 2,5-диметил-1-(пиридин-2-ил-этил)-пиперидин-4-она (IX) получен взаимодействием пиперидин-4-она (II) с тиосемикарбазидом в спирте при pH 4.

В ИК-спектре тиосемикарбазона (IX) наблюдаются полосы валентных колебаний NH-группы ($3420, 3252, 3185 \text{ см}^{-1}$), неплоские деформационные колебания NH_2 (835 см^{-1}); к колебаниям $\text{C}=\text{N}$ -связи и полосам CNS можно отнести поглощение в области $1590, 1505 \text{ см}^{-1}$.



Синтезированы илиденкарбамиды 2,5-диметил-1-(пиридин-2-ил-этил- и пиридин-4-ил-этил)-пиперидин-4-онов (X,XI) в присутствии KOH в спирте.



В ИК-спектрах илиденкарбамидов (X,XI) наблюдаются полосы, характерные для колебаний пиридинового кольца ($1465\text{-}1600 \text{ см}^{-1}$), CONH_2 - (1680 см^{-1}) и C-N -групп (720 см^{-1}).

Синтезированные производные пиперидина - моно- и бициклические соединения прошли испытания на различные виды биологической активности в ряде учреждений медико-биологического профиля. Среди этих соединений наиболее высокую ростстимулирующую активность

показали соединения (II, X, XI) на культуре картофеля и других овощных культурах. Оптимальная доза - 0,0001%. Все соединения испытывались в течение 3 лет в полевых и лабораторных условиях. Соединения (II, X, XI) при предпосадочной обработке клубней картофеля увеличивают урожайность картофеля на 30,9%, или 4,4 т/га; на 45,8%, или 11,0 т/га и на 35,2%, или 5,0 т/га соответственно. При внекорневом опрыскивании растений картофеля соединениями (II, X, XI) прибавка к урожаю составила 11,8; 11,0 и 18,2% соответственно. Применение соединений (II, X, XI) при замачивании семян моркови и свеклы обеспечивает прибавки урожая столовой моркови и столовой свеклы в 11,5; 20,9 и 21,8% и 7,6; 13,0 и 13,0% соответственно.

1. Головин Е.Г., Помогаев Л.С., Страхова Э.И. // *ХГС*, №3, 318-323 (1978).
2. Magnas J., Levine R. // *J. Am. Chem. Soc.*, **Vol. 78**, №16, 4127-4130 (1956).
3. Оеме Г., Ковель И., Факлял К., Лукович Э. // *ХГС Т. 6*, 843-850 (1995).
4. Phillips A.R. // *J. Am. Chem. Soc.* **Vol.78**, №17, 4441-4443 (1956).
5. Кост А.М., Терентьев П.В. // *Вестн. МГУ*, № 2, 59-61 (1964).

Реакции циклоконденсации ацетиленовых производных хинонов с гидразином

Шварцберг М.С., Иванчикова И.Д., Барабанов И.И.

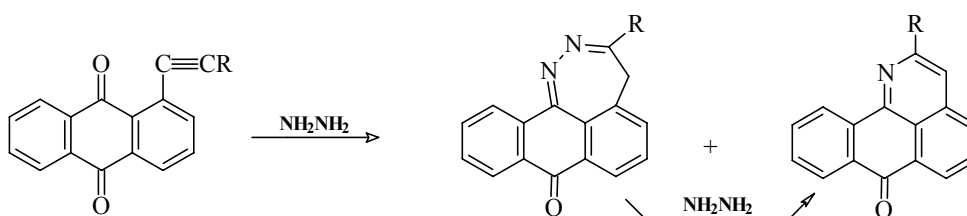
Институт химической кинетики и горения
Сибирского отделения Российской академии наук
630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3

Многие природные и синтетические конденсированные гетероциклические хиноны и хиноидные соединения применяются в современной медицине и технике. Дальнейший поиск веществ с практически полезными свойствами среди сложных структур этого класса не возможен без развития соответствующей фундаментальной синтетической базы, что предполагает создание рациональных подходов к синтезу, поиск высокореакционноспособных ключевых соединений, реагентов и новых химических превращений, разработку эффективных синтетических методов.

Один из общих подходов к синтезу конденсированных хиноидных гетероциклов основывается на реакциях циклизации ацетиленовых производных простых хинонов, играющих роль ключевых полупродуктов.

Предлагаемый в работе вариант построения N-гетероциклической системы в рамках этого подхода заключается в циклоконденсации ключевого хинона с N,N-бинуклеофильным реагентом – гидразином. Гетероцикл в этом случае формируется с участием ацетиленового заместителя (заместителей), карбонильной или другой имеющейся в хиноне функциональной группы и гетероатомного реагента. Существенно, что ключевые хиноны способны присоединять N-нуклеофилы по тройной связи, активированной ядром, с образованием N-C-связи между гетероатомом реагента и β -углеродным атомом тройной связи.

Нами осуществлена циклоконденсация с NH_2NH_2 *peri*-ацетиленовых производных антра- и нафтохинона. Аналогичные конденсации в других рядах ароматических ацетиленов не известны. 1-Ацетиленил-9,10-антрахиноны реагируют с избытком NH_2NH_2 (пиридин, 90-115°C, 20-90 мин), давая смеси замещенных 7*H*-добензо[*de,h*]хинолин-7-она (пиридинантрона) и 4*H*-антра[9,1-*cd*]-1,2-дiazепин-8-она (diazепинантрона).

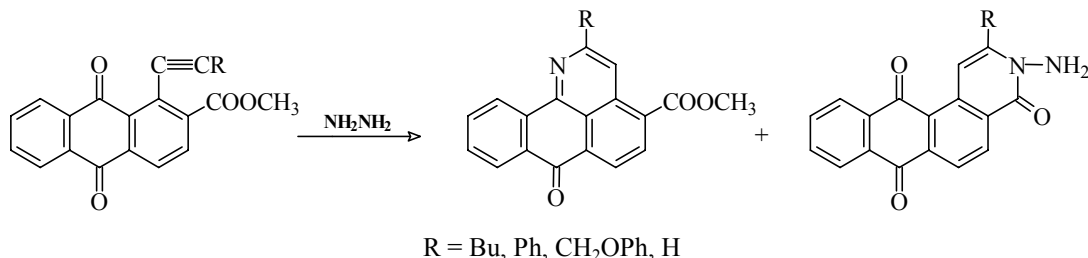


R = Bu, Ph, CH_2OPh , CMe_2OH

Продукты легко разделяются хроматографированием, их выходы – 17-38% и 45-64% соответственно. Присутствие в спектрах ЯМР ^1H diaзепинантронов двух дублетов неэквивалентных протонов метиленового звена гетероцикла 2,94-3,64 м.д. и 3,64-4,43 м.д. с геминальным расщеплением 12,2-13,5 Гц указывает на неплоский характер 7-членного кольца.

Объемные заместители в положении 2 исходных ацетиленилантрахинонов, например диэтоксиметильная группа, препятствуют образованию 7-членного гетероцикла. Так, единственным продуктом, получаемым из 1-гексинил-2-диэтоксиметилантрахинона, является замещенный пиридинантрон.

Если заместителем является алкоксикарбонильная группа, которая способна взаимодействовать с NH_2NH_2 и его производными, конденсация приводит к смеси замещенного пиридинантрона и 3-аминонафто[2,3-*f*]изохинолин-4,7,12-триона (N-аминолактама) в соизмеримых количествах.

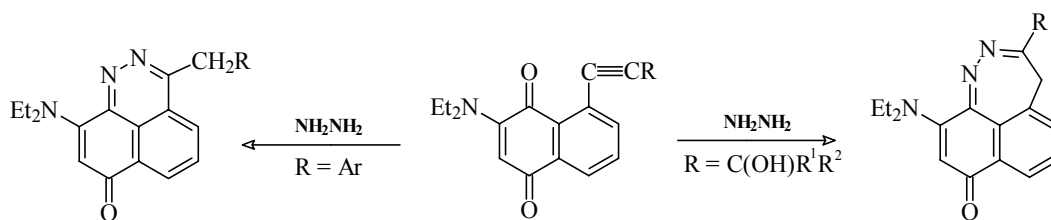


Присутствие электроноакцепторной алкоксикарбонильной группы облегчает конденсацию с NH_2NH_2 , и она достаточно энергично протекает уже при 80°C в этаноле; суммарные препаративные выходы - 72-87%, выходы индивидуальных соединений - 23-64%. Основной маршрут реакции включает нуклеофильное присоединение реагента по тройной связи и последующую внутримолекулярную циклизацию аддукта с участием карбонильной или алкоксикарбонильной группы.

Диазепинантроны, получаемые циклоконденсацией 1-ацетиленилантрахинонов с NH_2NH_2 , в условиях этой реакции претерпевают восстановительное сужение 7-членного кольца и превращаются в соответствующие пиридинантроны. Индивидуальные диазепинантроны подвергаются рециклизации при нагревании с NH_2NH_2 .

На основании полученных данных предложена общая схема циклоконденсации, согласно которой сужение 7-членного цикла включает его гидратацию, размыкание и рециклизацию в 6-членный цикл с последующим восстановлением избытком NH_2NH_2 . Размыкание 7-членного цикла является процессом, обратным его образованию из аддукта исходного ацетилена и NH_2NH_2 , а стадии присоединения NH_2NH_2 по тройной связи и восстановления, в противоположность остальным, необратимы.

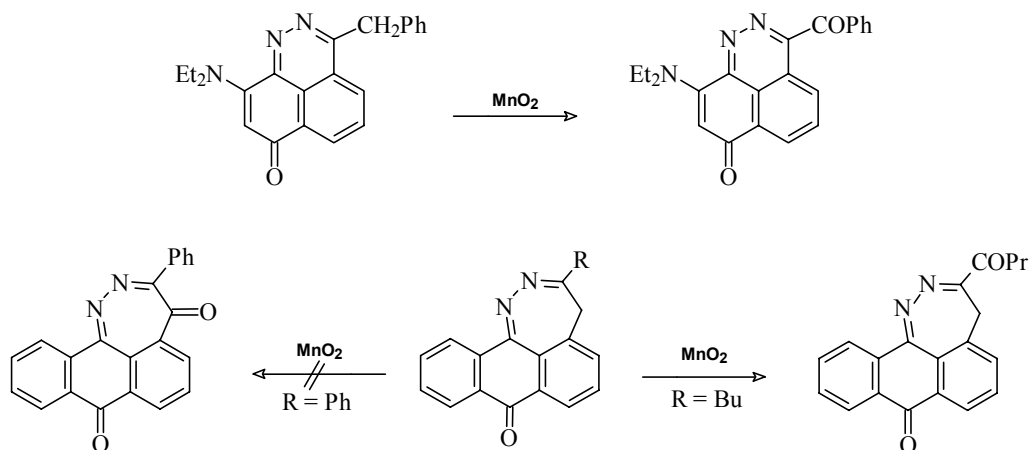
В отличие от 1-ацетиленилантрахинонов, 5-арилэтинил-3-диэтиламино-1,4-нафтохиноны конденсируются с NH_2NH_2 с замыканием 6-членного пиридазинового кольца и образуют замещенные бензо[*de*]циннолин-7-оны (хиноидное кольцо нафтохинона блокировалось диалкиламиногруппой во избежание конкурентного замещения атома водорода в положении 2 или 3 на гидразиногруппу). Реакция весьма чувствительна к строению исходного арилэтинилхинона и существенно осложнена побочными процессами, хотя направление циклизации неизменно сохраняется. В этом случае циклизация начинается, вероятно, не с присоединения NH_2NH_2 по тройной связи, а с его конденсации по карбонильной группе в положении 4 хинона.



$\text{Ar} = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}p, \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-}p; \text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_5, \text{R}^1\text{-R}^2 = \text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-}$

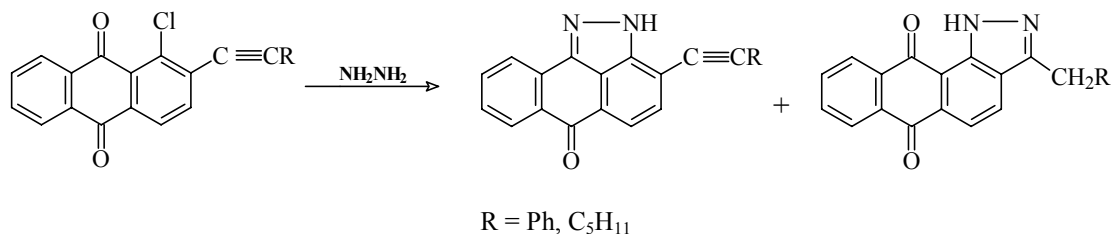
Спектры ЯМР ^1H полученных бензоциннолинонов содержат (вместо сигналов двух неэквивалентных протонов метиленового звена гетероцикла в спектрах диазепинантронов) синглет 4,11-4,81 м.д., отвечающий протонам метиленовой группы бензильного заместителя.

Присутствие бензильного заместителя и, следовательно, пиридазинового кольца подтверждается данными масс-спектра 3-бензил-9-диэтил-аминобензо[*de*]иннолин-7-она, в котором имеются интенсивные пики ионов PhCH_2 (91) и $[\text{M}-\text{PhCH}_2]$ (252). Кроме того, это соединение легко окисляется MnO_2 в соответствующее бензоильное производное, в то время как фенилдиазепинантрон устойчив к действию этого окислителя, а в бутилдиазепинантроне окислению подвергается боковая цепь.



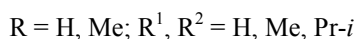
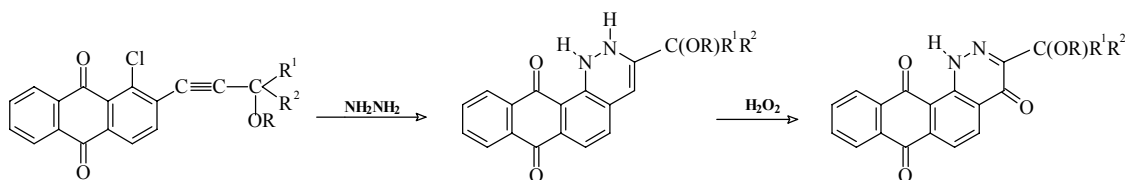
Регионаправленность этой циклизации удивительным образом изменяется с заменой арилэтинильного заместителя на алкинильный, содержащий в пропаргильном положении гидроксильную группу. В противоположность арилэтинильным производным, 5-(3-гидроксипропил-1-ил)-3-диэтиламинонафтохиноны конденсируются с NH_2NH_2 в тех же условиях с образованием 7-членного 1,2-дiazепинового кольца и дают 4*H*-нафто[1,8-*cd*]-1,2-дiazепин-8-оны (выходы 53-56 %), подобно *пери*-ацетиленилантрахинонам. В их спектрах ЯМР ^1H метиленовая группа diaзепинового кольца проявляется в виде типичных двух дублетов 2,73-2,90 и 3,91-3,95 м.д. ($J=12,6\text{-}12,7$ Гц). Следует заметить, что благодаря жесткому полициклическому скелету, содержащему неплоский 7-членный гетероцикл, молекулы нафтодiazепинонов, как и diaзепинантронов, хиральны и должны существовать в виде двух энантиомерных форм. Предполагается, что изменение направления циклизации обязано ассоциации гидроксильной группы субстрата с NH_2NH_2 посредством водородных связей.

Специфический направляющий эффект гидроксильной группы проявляется также в другой реакции – циклоконденсации 2-ацетиленил-1-хлор-9,10-антрахинонов с NH_2NH_2 . 2-Арилэтинил-1-хлор- и 2-алкинил-1-хлор-9,10-антрахиноны реагируют с NH_2NH_2 (Ру, 90-115°C) в двух направлениях, давая замещенные дибензо[*cd,g*]индазол-6-оны (пиразолантроны) и 1*H*-нафто[2,3-*g*]индазол-6,11-дионы. Пиразолантроны образуются преимущественно или исключительно.



Реакция, очевидно, начинается с замещения атома галогена и завершается замыканием пиразольного кольца с участием либо карбонильной группы в *пери*-положении, либо *виц*-ацетиленового заместителя.

Направление циклоконденсации кардинально изменяется, если исходный антрахинон имеет гидроксильную или алкоксильную группу в пропаргильном положении ацетиленового заместителя. В этом случае циклизация протекает с замыканием 6-членного дигидропиридинового кольца и приводит к 3-(1-гидрокси[или алкокси]алкил)-1,2-дигидронафто[2,3-*h*]циннолин-7,12-дионам. Примечательно, что циклизация с участием карбонильной группы хиноидного кольца практически подавлена.

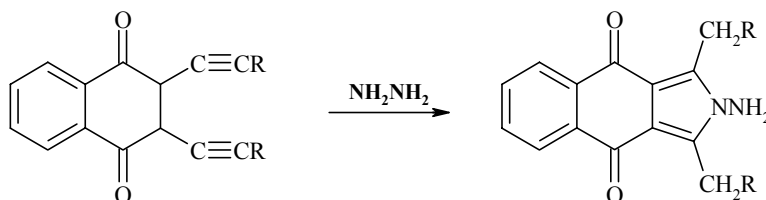


Образующиеся дигидроантрапиридазины относительно лабильны и легко окисляются H_2O_2 в соответствующие 1*H*-нафто[2,3-*h*]циннолин-4,7,12-трионы, возможно, через таутомерную 4*H*-форму. Разработан препаративно-одностадийный метод синтеза этих соединений из 2-ацетиленил-1-хлорантрахинонов (выходы 40-85%). В спектрах ЯМР 1H этих соединений, кроме сигналов протонов заместителей и шести протонов ядра, имеется уширенный синглет протона при атоме азота гетероцикла 13,61-13,78 м.д. В спектрах аналогичных нафтоиндазолдионов, в том числе 3-ацилзамещенных, протон NH-звена пиразольного кольца имеет химический сдвиг 11,70-12,35 м.д.

Влияние заместителей в ацетиленовых производных антрахинона передается по связям слабее, чем в производных нафтохинона. Поэтому переориентация атаки нуклеофила в гидроксикалкийлхлорантрахинонах на атом С тройной связи (ближайший к гидроксилу) и подавление конкурентной циклизации, не затрагивающей тройную связь, являются веским подтверждением специфичности направляющего эффекта кислородной функции в изученных циклоконденсациях.

Из реакций NH_2NH_2 с хинонами, содержащими ацетиленовые заместители в хиноидном кольце, наиболее своеобразна конденсация 2,3-диацетиленил-1,4-нафтохинонов. Сочетание в молекуле этих соединений ендиновой структуры с хиноидным циклом определяет значительное число возможных направлений реакции, в связи с чем ее результат, даже с учетом предшествующего опыта, чрезвычайно трудно прогнозируем. Кроме того, ендиновые системы входят в структуру большой группы мощных противоопухолевых антибиотиков, и изучение химических особенностей таких систем имеет самостоятельное значение.

бис-Ацетиленилнафтохиноны направленно взаимодействуют с NH_2NH_2 в мягких условиях (диоксан, 50-60°C, 30-60 мин), давая дигидроаддукты – 1,3-дизамещенные 2*H*-*N*-аминобензо[*l*]изоиндол-4,9-дионы с выходами 53-80%. Следовательно, NH_2NH_2 в этом случае играет роль не только гетероциклизирующего агента, но и восстановителя, а реакция представляет собой восстановительную циклоконденсацию.



Спектры ЯМР отражают высокую симметрию структуры замещенных нафтоизоиндолов. В спектрах ЯМР ^1H имеются синглеты 4 протонов двух α -метиленовых групп симметрично расположенных боковых цепей при 3,28-4,57 м.д. и сигналы удвоенной интенсивности заместителя R. В спектре ЯМР ^{13}C количество сигналов ровно в 2 раза меньше числа атомов C в соединении. Атомы C пиррольного кольца проявляются при 115-118 и 135-137 м.д. Присутствие в масс-спектре 2*H*-2-амино-1,3-добензилбензо[*f*]изоиндол-4,9-диона интенсивных пиков, отвечающих ионам PhCH_2 (91), $[\text{M}-\text{PhCH}_2]$ (301) и $[\text{M}-\text{NH}_2]$ (376), и, наконец, рентгеноструктурный анализ этого соединения не оставляют сомнений в правильности строения, приписанного продуктам циклоконденсации.

Согласно данным рентгеноструктурного анализа 2*H*-бензо[*f*]изоиндол-4,9-дион представляет собой плоскую полициклическую систему (отклонение от плоскости ± 0.067 Å). Ее особенность заключается в том, что общей стороной хиноидного и пиррольного колец является «ароматическая» C-C связь пониженной кратности: ее длина 1,434 Å против 1,370 Å для других C-C связей пиррольного кольца. Конденсация бис-ацетиленилнафтохинонов с NH_2NH_2 открывает путь к производным нового гетероциклического аналога антрахинона – 2*H*-бензо[*f*]изоиндол-4,9-диона.

Авторы благодарны Российскому фонду фундаментальных исследований за поддержку работы (грант № 98-03-32945 а).

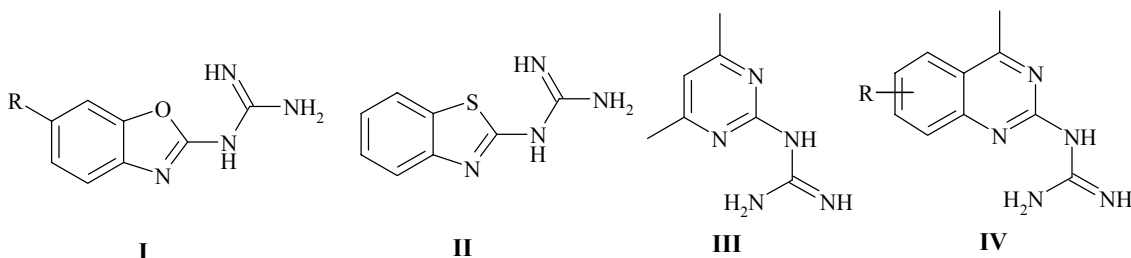
Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Крыльский Д.В., Соловьев А.С.

Воронежский государственный университет
394693, Воронеж, Университетская пл., 1

Продолжающееся и в настоящее время бурное развитие синтетической органической химии обусловлено, в основном, необходимостью поиска все новых соединений с оригинальной структурой, обладающих комплексом прогнозируемых свойств. Особенно велика потребность в такого рода соединениях у фармацевтической промышленности. Анализ научной и патентной литературы за последние 20 лет показывает, что поиск новых синтетических лекарственных препаратов ведется в основном в трех направлениях: 1) модификация или наращивание уже существующих биологически активных матриц; 2) молекулярный дизайн структур, включающих фрагменты природных соединений; 3) молекулярный дизайн совершенно новых классов органических соединений, в основном гетероциклического ряда.

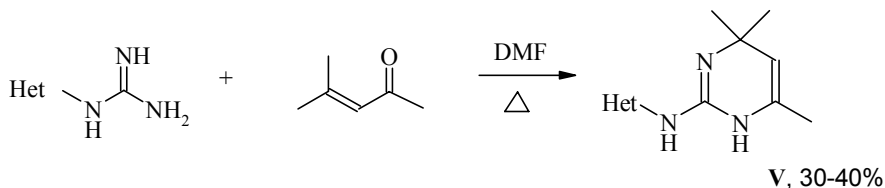
Среди гетероциклических соединений, фрагментарно встречающихся как в известных лекарственных препаратах, так и в природных веществах, немаловажную роль играют азотсодержащие гетероциклические системы: хинолины, пиридины, пиримидины, хиназолины, имидазолы и др. [1-3]. В связи с этим нами осуществлен молекулярный дизайн азатетероциклов на основе гетарилгуанидинов I-IV, содержащих высокореакционноспособную 1,1-бинуклеофильную трехатомную амидиновую группировку. Исходя из принципов химической комбинаторики и подбора соответствующих циклизующих агентов, из трехатомного фрагмента можно, в принципе, синтезировать 4-, 5-, 6-, 7-членные (и даже более) атомные циклы. Нам удалось осуществить синтез 5-, 6- и 7-атомных азатетероциклических систем на основе гетарилгуанидинов.

В качестве гетарилгуанидинов были использованы доступные замещенные бензоксазолил-2-гуанидины I, бензотиазолил-2-гуанидин II, 4,6-диметилпиримидинил-2-гуанидин III и 4-метилхиназолил-2-гуанидины IV.

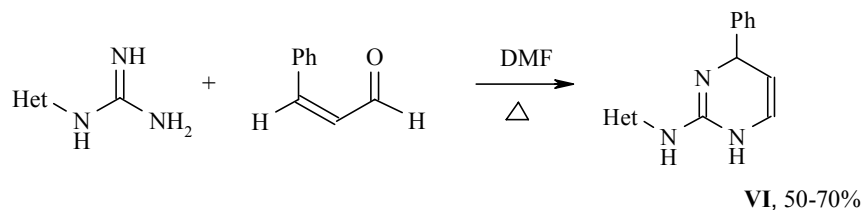


I R = H, Me, Cl; IV R = H, 6- Me, 6- MeO, 6-EtO, 7-Me, 7-MeO, 7-EtO, 8-Me, 8-MeO, 8-EtO

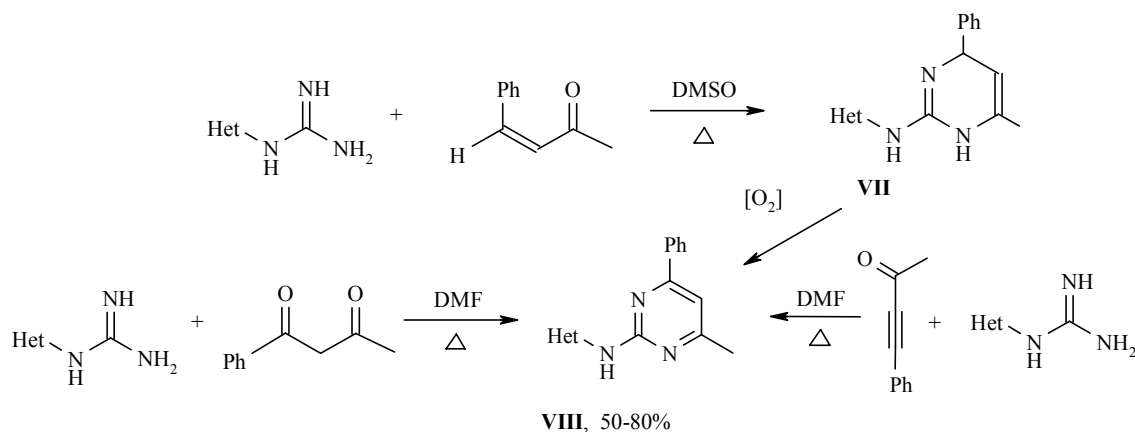
Наибольшее внимание при конструировании азатетероциклов на основе вышеуказанных гетарилгуанидинов было уделено 6-членным гетероциклам. Так, конденсацией гетарилгуанидинов с α , β -непредельными карбонильными соединениями осуществлен синтез гетарил-2-аминодигидропиримидинов V-VII. При этом окись мезитила и коричный альдегид образуют устойчивые 1,4- дигидропиримидиновые структуры V и VI соответственно.



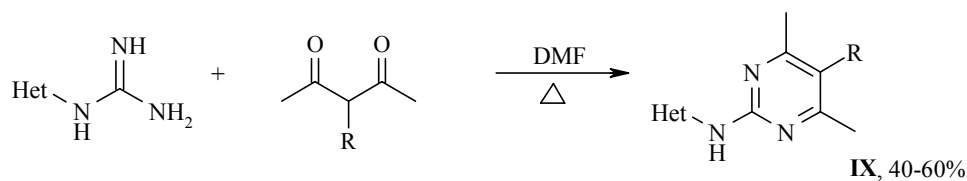
Во всех случаях конденсация протекает через стадию присоединения амидиновой группы к непредельной связи реагента по реакции Михаэля с последующей енолизацией образующегося промежуточного продукта, который далее замыкается в дигидропиримидиновый цикл с выбросом молекулы воды.



Аномально, с образованием неустойчивого 4-фенил-6-метил-1,4-дигидропиримидинового цикла VII протекает конденсация I-IV с бензальацетоном. Дигидропиримидины VII окисляются уже в реакционной среде ДМСО и кислородом воздуха в полностью ароматические 4-фенил-6-метилпиридины VIII. При использовании в качестве циклизующего агента 4-фенилбутинона-2 пиридины VIII получаются в 1 стадию. Последние получены нами также встречным синтезом при конденсации I-IV с другим циклизующим реагентом из класса β-дикетонных - бензоилацетоном. При этом реакция, очевидно, начинается с атаки енольной формы бензоилацетона по иминогруппе гуанидинового фрагмента I-IV с последующей циклизацией с отщеплением молекулы воды.

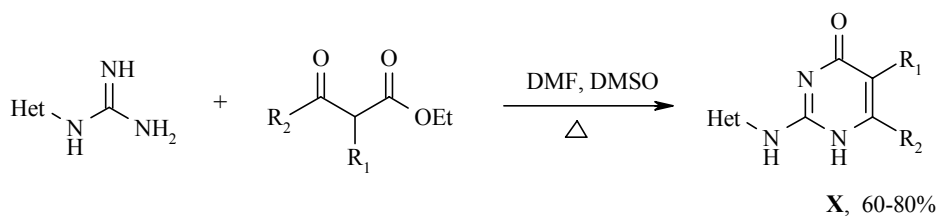


Аналогично, с образованием полностью ароматических пиримидиновых структур IX идет циклизация I-IV с ацетилацетоном и его 2-алкилпроизводными.



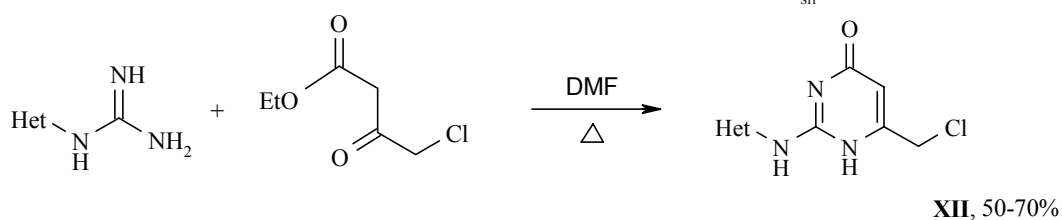
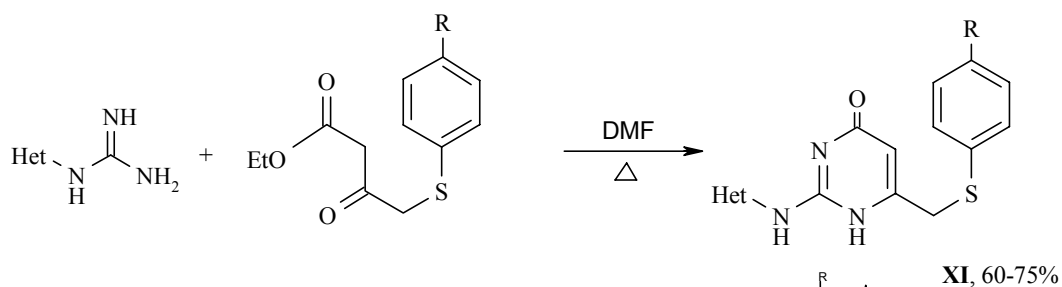
R = H, Me, Et

Еще одним циклизующим реагентом для гетарилгуанидинов, приводящим к образованию шестиатомных циклов, является ацетоуксусный эфир и его производные. При этом образуются производные пиримидина X, существующие в нескольких таутомерных формах, основной из которых является 4-пиримидиновая.



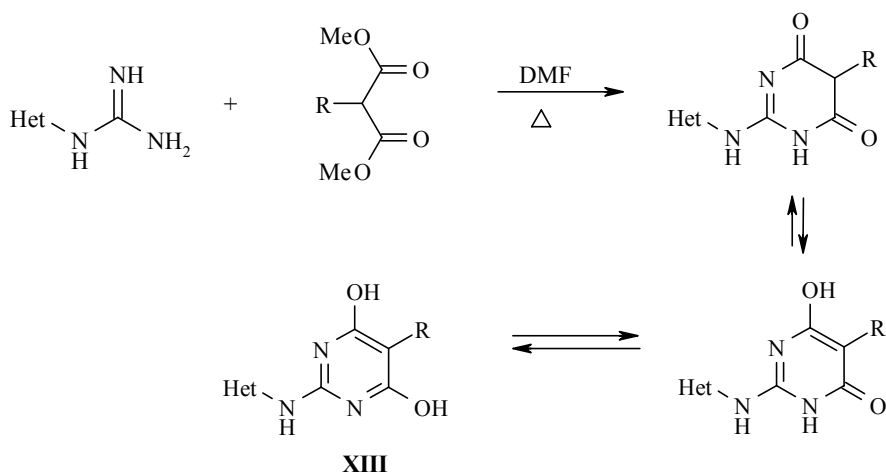
$R_1 = \text{H, Me, PhCH}_2$, $R_2 = \text{Me, Ph}$

Оригинальные 4-пиримидиновые производные XI, содержащие арилмеркаптометильные заместители, удастся синтезировать при использовании в качестве циклизующих реагентов продуктов алкилирования тиофенолов хлорацетоуксусным эфиром.

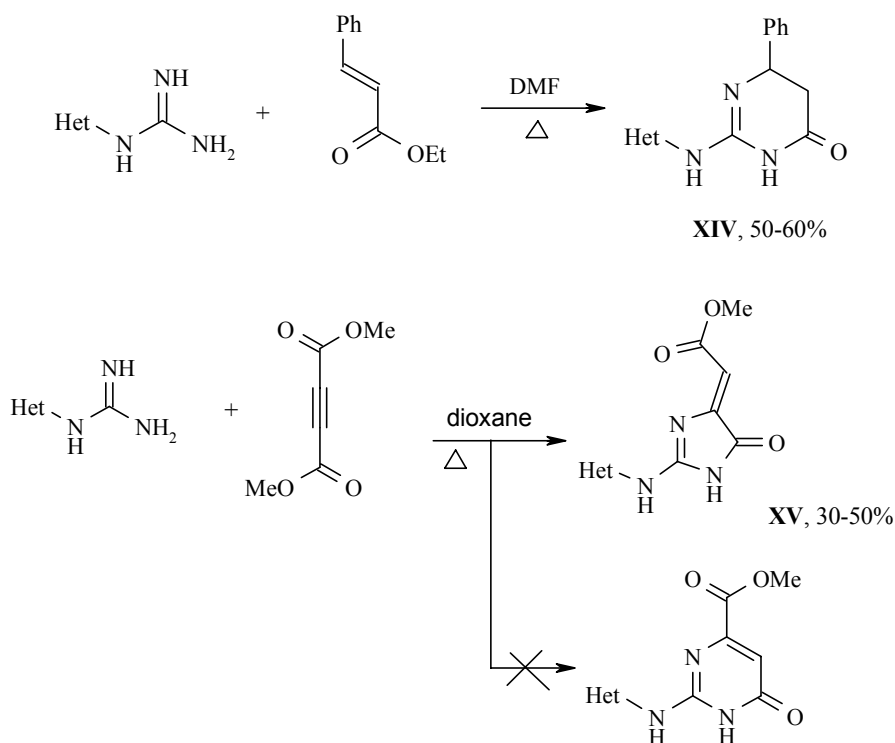


$R = \text{H, Me, Cl}$

При использовании в качестве циклизующего реагента малонового эфира и его 2-алкилзамещенных также образуются пиримидиновые производные, существующие в основном в таутомерной форме 4,6-дигидрокси-4,6-дигидропиримидинов XIII.



Неоднозначно протекает циклизация гетарилгуанидинов с эфирами α , β -непредельных кислот. Так, с эфиром коричной кислоты гетарилгуанидины I-IV (через стадию присоединения по Михаэлю и последующее внутримолекулярное ацилирование) образуют устойчивые 6-членные 2-гетариламинотетрагидропиримидоны XIV.

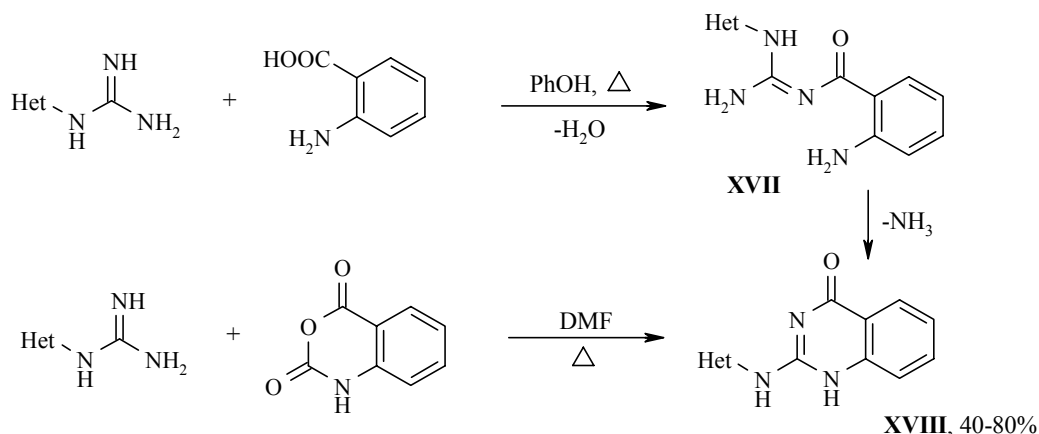


В то же время с метиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты гетарилгуанидины I-IV образуют (по нашим данным) из 2-х возможных альтернативных продуктов циклизации исключительно 5-членный имидазолоновый цикл XV.

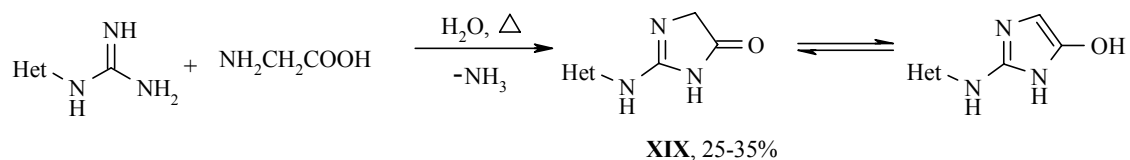
Конденсация гетарилгуанидинов с антраниловой кислотой протекает только в жестких условиях и включает в себя первоначальное ацилирование по иминогруппе гуанидинового фрагмента с последующей нуклеофильной атакой по аминогруппе и отщеплением молекулы аммиака. В результате такой двухстадийной циклизации образуются гетариламинохиназолины XVII, существующие вопреки некоторым литературным данным [4] все-таки в виде 4-хиназолонов.

Последние нами получены также встречным синтезом путем легко и гладко протекающей конденсации гетарилгуанидинов I-IV с изотовым ангидридом. В этом случае на 1-й стадии происходит ацилирование с раскрытием ангидридного цикла и отщеплением CO. Окончательная стадия циклизации, очевидно, повторяет превращение соединения XVII в XVIII. Установлено, что отщепление молекулы аммиака при этом происходит за счет атома азота гуанидинового фрагмента.

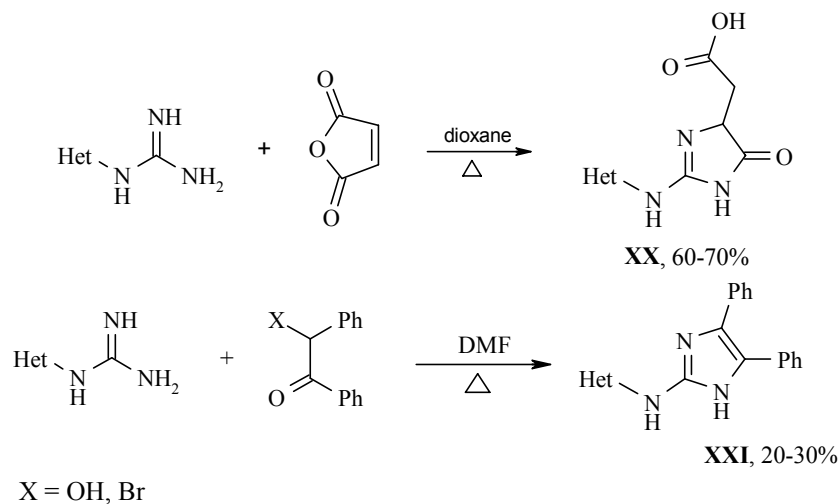
Промежуточные гуанииды антраниловой кислоты XVII можно выделить, если проводить реакцию конденсации гетарилгуанидинов с изотовым ангидридом в ДМФА или ДМСО при комнатной температуре.



Похожим образом протекает циклизация гетарилгуанидинов с алифатическими аминокислотами. Однако в этом случае в результате атаки двухатомным циклизующим реагентом образуются 5-членные имидазолы-4 XIX с активной метиленовой группировкой, существующие в таутомерном равновесии с соответствующими 4-гидроксиимидазолами.

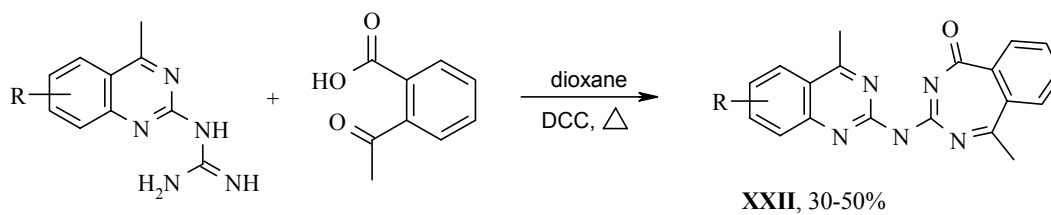


Так же, с образованием пятичленного имидазолонового цикла, идет циклизация гетарилгуанидинов с малеиновым ангидридом. Реакция, включающая последовательно протекающие стадии присоединения по Михаэлю, раскрытие ангидридного цикла и завершающее ацилирование, протекает с образованием более предпочтительных (из 2-х возможных вариантов замыкания цикла) имидазолонов XX, содержащих свободную карбоксиметиленовую группу.



Дифенилимидазолы XXI образуются в жестких условиях при кипячении в ДМФА гетарилгуанидинов с бензоином или дезилбромидом.

7-членные бензидигидродиазепиноны XXII удалось синтезировать из хиназолил-2-гуанидинов при использовании в качестве циклизующего реагента 2-ацетилбензойной кислоты и в качестве конденсирующего агента - дициклогексилкарбодиимида (ДЦГ).



1. М.Д. Машковский. *Лекарственные средства*. Харьков. Торсинг, 1998, 501 с.
2. С.Г. Кузнецов и др. *Пролечарства. Химический аспект*. М.: ВИНТИ, 1991, 175 с.
3. Д. Ленинджер. *Биохимия*. М.: Наука, 1992, 633 с.
4. S.K. Sengupta, S. Chatterjee, H.K. Protopapa // *J. Org. Chem.*, **Vol. 37**, № 9, P. 1323-1326 (1972).

Синтез и химические свойства 1-функционально замещенных производных 3,4-дигидроизохинолинов

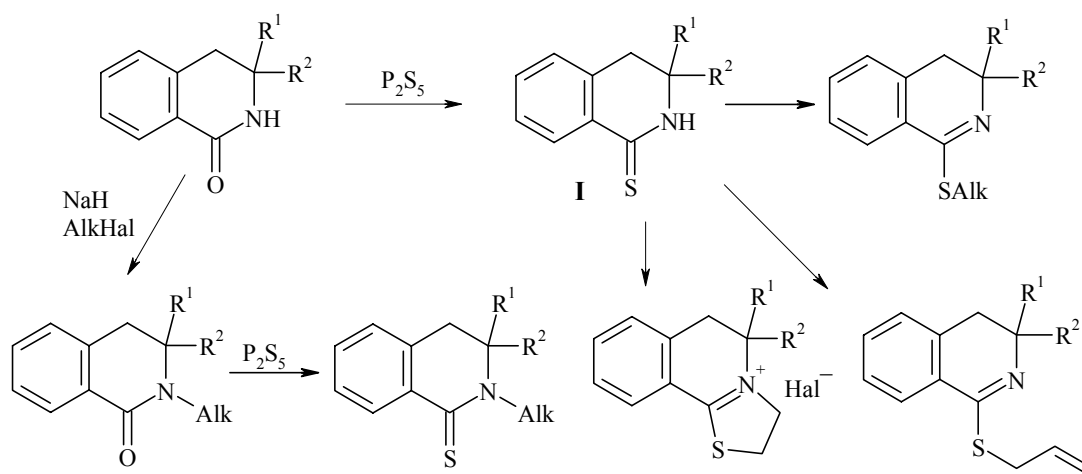
У1

Шкляев Ю.В., Глушков В.А.,
Нифонтов Ю.В., Аушева О.Г.

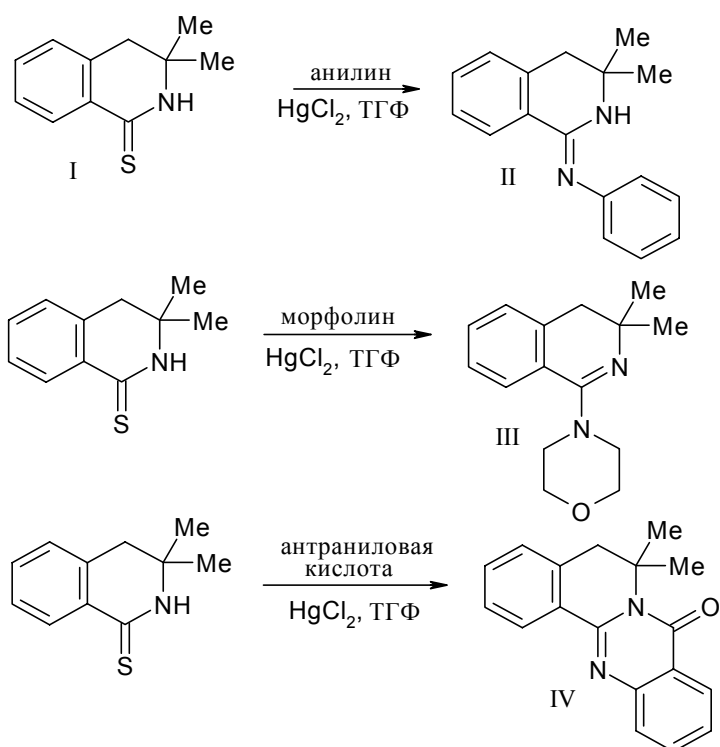
Институт технической химии УрО РАН
614000, Пермь, Ленина, 13

Как известно, производные изохинолина и, в частности, 3,4-дигидроизохинолина представляют собой обширный класс алкалоидов, которые обладают самой разнообразной физиологической активностью [1,2]. Ранее нами сообщалось о путях синтеза и биологической активности 3,4-диалкилзамещенных производных 3,4-дигидроизохинолинов, содержащих в 1-м положении алкильную или карбонилзамещенную алкильную группу, а также метилтиогруппу. Обзор по методам синтеза и биологической активности вышеуказанных соединений был опубликован в 1997 г. [3]. В данном сообщении речь пойдет о синтезе и химических свойствах замещенных 3,4-дигидроизотиокарбостиролов и 1-(ω-хлоралкил)-3,4-дигидроизохинолинов.

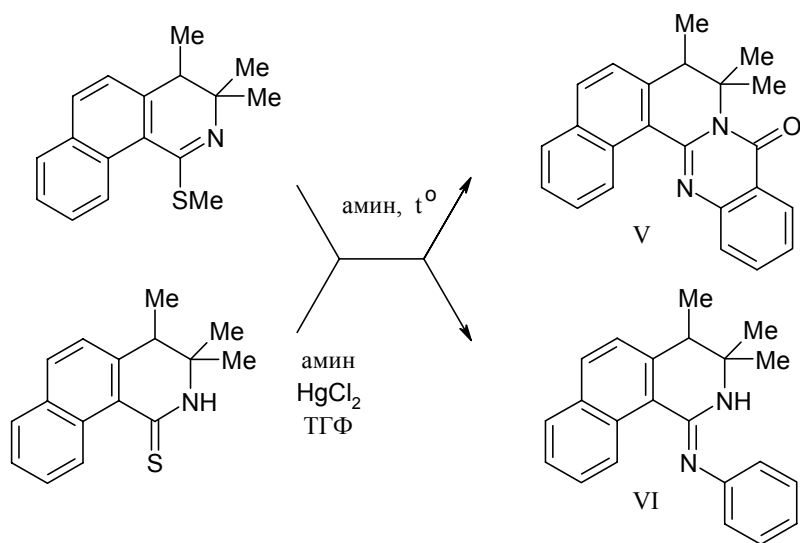
Как удалось установить, 3,4-дигидроизотиокарбостиролы легко переходят в соответствующие тиопроизводные (далее – тионы I) при нагревании с пентасернистым фосфором в Ру [4]. Эта реакция открывает простой и препаративно удобный путь к получению как разнообразно замещенных по атому серы тиолактимных эфиров, так и аннелированных азот- и серосодержащих гетероциклов.

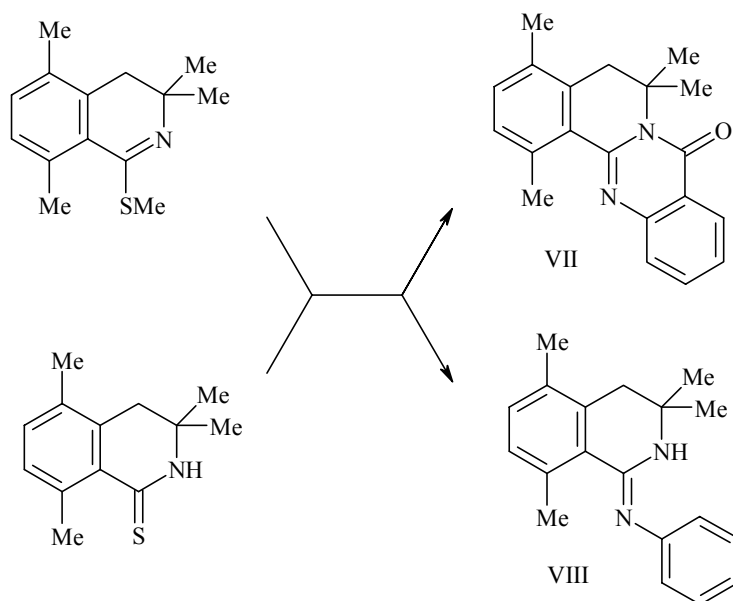


Представляло интерес также изучение взаимодействия тионов I с N- и C-нуклеофилами. Нам удалось показать, что реакция тионов I с пространственно не затрудненными анилинами в присутствии 2-кратного избытка сулемы при нагревании в сухом ТГФ в течение 30-60 мин приводит к получению амидинов II и III с высоким выходом. Интересно, что и в этом случае взаимодействие с антралиновой кислотой приводит к получению азааналогов бербериновых алкалоидов IV, как это было описано ранее [5].



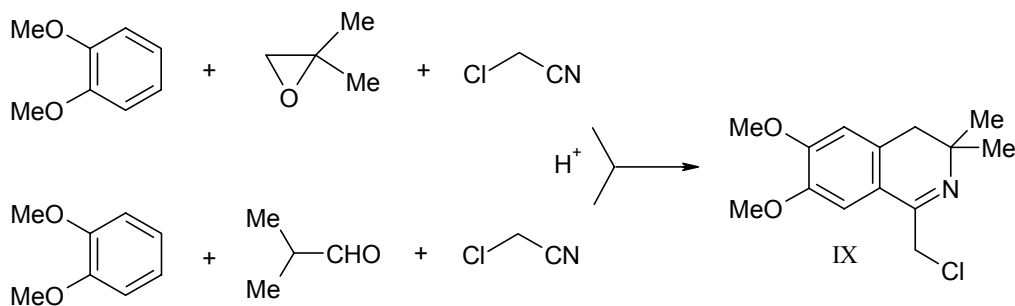
К сожалению, даже при активировании сулемой 2,6-дизамещенные анилины в данную реакцию не вступают, так же как и C-нуклеофилы, такие как малондинитрил и димедон. Увеличение стерических препятствий в молекуле изохинолина путем введения в 8-е положение кольца метильной группы или аннелирования бензольного кольца к 7-му и 8-му положениям приводит к тому, что реакции и тиолактимных эфиров, и тионов I идут только с первичными аминами, что приводит к получению амидинов V-VIII. Морфолин, пиперидин и другие вторичные амины в реакцию не вступают.



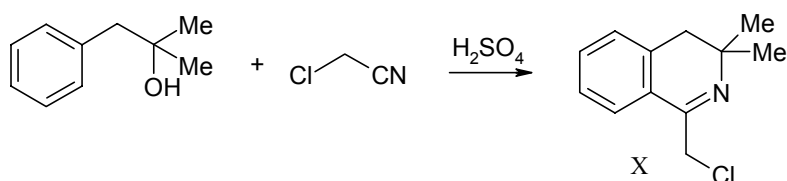


Как нетрудно заметить, во всех описанных реакциях используются электрофильные свойства атома углерода в 1-м положении кольца тиолактимных эфиров или активация тионов I сулемой. Представляла несомненный синтетический интерес разработка метода получения электрофильных реагентов ряда 3,4-дигидроизохинолина, у которых электрофильный центр находился бы в боковой цепи. Это открыло бы широкие возможности модификации структуры исходного изохинолина.

С этой целью нами был разработан путь получения 1-(ω-хлоралкил)-производных 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина трехкомпонентной реакцией хлорацетонитрила (или других ω-хлорнитрилов), окиси изобутилена и активированного арена в концентрированной серной кислоте [6]. К тем же продуктам приводит и разработанная нами недавно трехкомпонентная конденсация вератрола, изомасляного альдегида и галогеннитрилов:

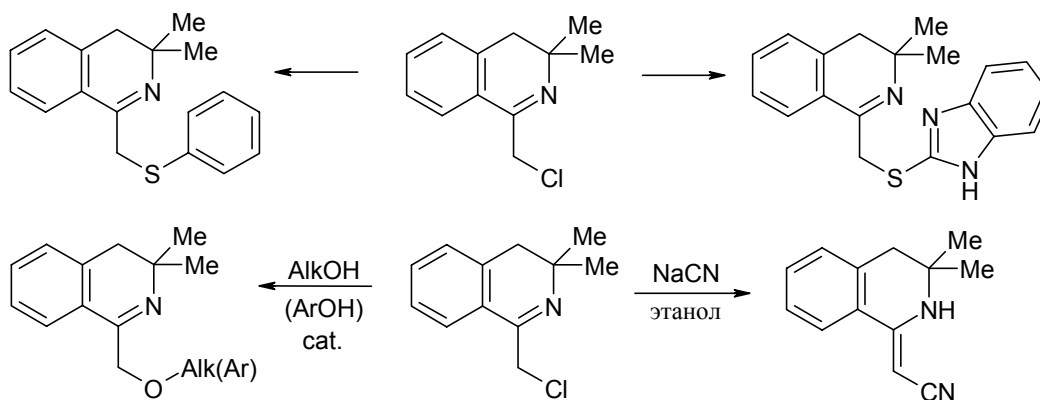


Реакцию можно провести также и более традиционным путем, как это описано в [7]:

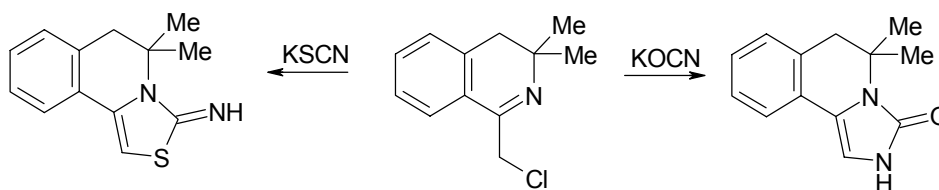


Согласно данным работы [7], несмотря на электроотрицательный характер атома хлора, система в целом находится в форме с эндоциклической двойной связью и, следовательно, хлор в

1-хлорметил-3,4-дигидроизохинолинах X должен проявлять приблизительно те же свойства, что и в хлорацетофеноне. Действительно, 1-хлорметилпроизводные X легко и экзотермично реагируют с S-нуклеофилами типа тиофенола или 2-меркаптобензимидазола, в условиях межфазного катализа взаимодействуют со спиртами и фенолами, легко обменивают атом хлора на нитрильную группу при реакции с цианидами металлов. Последняя реакция является лучшим способом получения нитрилов ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилен-1-уксусной кислоты.

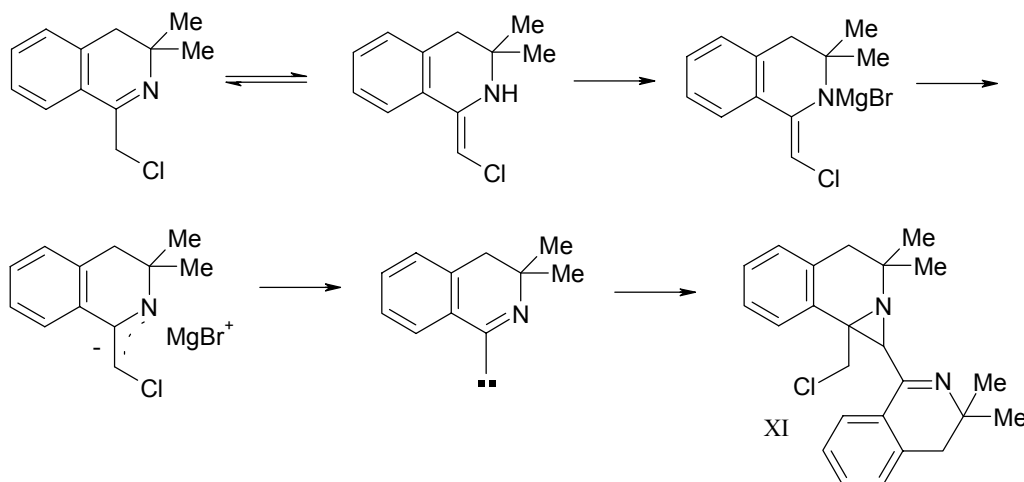


Большой синтетический интерес представляет реакция 1-хлорметильных производных X с цианатами и тиоцианатами металлов.

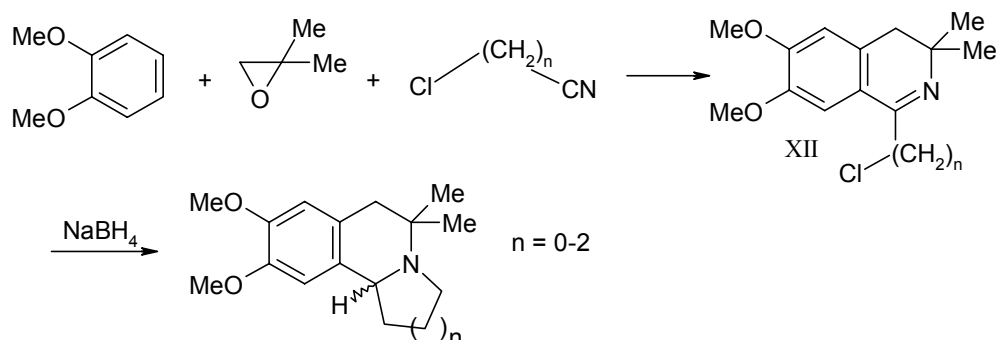


В то время как цианат калия реагирует по атому азота, давая соответствующий изоцианат, который внутримолекулярно замыкается в производное циклической мочевины, роданид калия реагирует по атому серы с последующим внутримолекулярным взаимодействием нитрильной группы с вторичным амином по типу реакций, описанных ранее [8].

Реакция соединений X с сильными основаниями типа реактива Гриньяра или литийорганических соединений приводит, по-видимому, к генерированию карбена и дальнейшему получению производных азиридиноизохинолина XI, как это было описано ранее [9], хотя указанный механизм реакции нуждается в дополнительном экспериментальном обосновании.



Вышеупомянутой трехкомпонентной конденсацией были получены также 1-(ω-хлоралкил)-3,4-дигидроизохинолины XII, которые в процессе восстановления боргидридом натрия в метаноле легко циклизируются в производные с узловым атомом азота XIII:



1. А.П. Орехов, *Химия алкалоидов*, М., Изд-во АН СССР, 1955, 859 С.
2. А.А. Семенов, *Очерк химии природных соединений*, Новосибирск, Изд-во СО РАН, 2000, 664 С.
3. Ю.В. Шкляев, Б.Я. Сыропятов, В.С. Шкляев, *Башкирский хим. журнал*, **4**, № 4, 19 (1997).
4. В.И. Сокол, В.В. Давыдов, Т.Л. Графова, Ю.В. Шкляев, М.А. Порай-Кошиц, Б.Е. Зайцев, *Изв. РАН, Сер. хим.*, № 7, 1393 (1995).
5. Ю.В. Шкляев, В.А. Глушков, Н.Б. Белогуб, И.Л. Мисюра, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 6, 800 (1996).
6. V.A. Glushkov, Yu.V. Shklyayev, *Mendeleev Comm.*, № 1, 17 (1998).
7. В.П. Фешин, В.С. Шкляев, И.Л. Мисюра, М.Ю. Коньшин, М. И. Вахрин, Ю. Б. Сапожников, Б.Б. Александров, *Журнал общей химии*, **66**, № 8, 1368 (1996).
8. В кн.: *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп*. Под ред. Ф.С. Бабичева, Киев, Наукова думка, 1987, 236 С.
9. М.Ю. Дормидонтов, В.С. Шкляев, Ю.В. Шкляев, *Металлорганическая химия*, **5**, № 6, 1258 (1992).

Алфавитный указатель

А

Абдрахманов И.Б. 213, 373
Абилов Ж.А. 578
Абрамов М.А. 479
Абрамова И.П. 479
Аввакумова Л.В. 238
Агеенко Н.В. 329
Адекенов С.М. 13
Александрова С.М. 229
Алиев Н.А. 219
Алимжанова С.К. 578
Амандурдыева А.Д. 274
Андронати С.А. 20
Андросов Д.А. 479
Арипова С.Ф. 490, 563
Арнольд Е.В. 280
Атрощенко Ю.М. 221
Аубакирова А.Ж. 449
Аушева О.Г. 593
Афонькин И.С. 213
Ахмеджанов Р.Р. 403
Ахмеджанова В.И. 225
Ахметбекулы Е. 578
Ахрем А.А. 31

Б

Бадртдинова О.И. 238
Байкенова Г.Г. 449
Бакибаев А.А. 403
Баланева Н.Н. 79
Балпанов Д.С. 316
Барабанов И.И. 582
Бегунов Р.С. 452
Бектибаева А.А. 578
Беленький Л.И. 46
Бельский В.К. 269, 540
Березина Е.С. 345
Берестовицкая В.М. 229
Бессонова И.А. 508
Борисов А.В. 521
Бородулин В.Б. 234
Бочарникова В.А. 340
Броварец В.С. 69
Будникова М.В. 503
Бузыкин Б.И. 238
Букеева А.Б. 449
Булгакова Н.А. 280

Бурнаева Л.М. 429
Бутин А.В. 244
Бухтиярова Т.А. 291

В

Валитов Р.Б. 549
Васильева О.С. 229
Вахабов А. 490
Вележева В.С. 247
Вербицкий Г.А. 329
Визер С.А. 303
Волкова Т.О. 254
Воронина В.А. 384

Г

Гаврилов А.С. 274
Газалиев А.М. 259, 449
Галин Ф.З. 262
Галишев В.А. 269
Ганбаатар Ж. 458
Гатауллин Р.Р. 213
Гедзь Д.Е. 247
Георгиевский В.П. 397
Глушков В.А. 593
Голиков А.Г. 369
Голод Е.Л. 274
Горностаев Л.М. 280
Горобец Н.Ю. 521
Горовой А.С. 361
Граник В.Г. 53
Гришко Л.Г. 147
Губайдуллин А.Т. 238, 429
Губин Ю.И. 397
Гулякевич О.В. 31
Гусев Д.В. 247

Д

Данагулян Г.Г. 285
Дедешко Е.Х. 303
Демченко А.М. 291
Дехаен В. 479
Джахангиров Ф.Н. 296, 300, 508, 513
Дмитриева М.Б. 340

Довлатян В.В. 61
Долгушина Т.С. 269
Долженко А.В. 435
Драч Б.С. 69

Е

Евгеньев М.И. 391
Елисеенкова Р.М. 238
Еляков Г.Б. 79
Ержанов К.Б. 303
Ермолаева Е.А. 391
Ефимов С.И. 391

Ж

Жалолов И.Ж. 563
Желдакова Т.А. 503
Журинов М.Ж. 259

З

Зарудий Ф.С. 373
Звонок А.М. 306
Зефилов Н.С. 80
Зобачева М.М. 229
Зябликова Т.А. 238

И

Иванчикова И.Д. 582
Ивин Б.А. 85
Ивкова Г.А. 429
Игидов Н.М. 345
Исак А.Д. 310
Искакова М.К. 313
Исмаилова А.Ф. 373

К

Кагарлицкий А.Д. 313, 316
Кадоркина Г.К. 105
Калинин В.Н. 319
Калиниченко Е.Н. 325
Каминская А. 546
Каминский В.А. 329
Карцев В.Г. 97, 361, 552
Касенов Р.З. 259, 449
Клеменкова З.С. 247
Клочкова И.Н. 335
Клочкова И.Н. 446
Клюев Н.А. 378
Кобраков И.К. 340

Кобраков К.И. 340
Кожевников В.Н. 570
Кожевников Д.Н. 570
Козлова Г.Г. 373
Козьминых В.О. 345
Козьминых Е.Н. 345
Колбин А.М. 549
Кондратков В.Т. 340
Коновалова И.В. 429
Конюхова Н.А. 409
Королева Е.В. 389
Коротких Н.И. 350
Костяновский В.Р. 105
Костяновский Р.Г. 105
Котов А.Д. 452
Красников В.В. 356
Краснов К.А. 361
Красных О.П. 409
Краюшкин М.М. 46
Кривенько А.П. 369
Кривоногов В.П. 373
Криль Л.М. 471
Кричевский Л.А. 316
Кругленко В.П. 378
Круковская Н.В. 383
Крыльский Д.В. 587
Купчевская И.П. 147
Курбатов С.В. 384
Курильчик С.Н. 471
Курманкулов Н.Б. 303
Курмуков А.Г. 563

Л

Лабейш Н.Н. 269
Лаврикова Т.И. 280
Лазарева Д.Н. 373
Лакеев С.Н. 262
Лахвич Ф.А. 389
Левинсон Ф.С. 391
Литвинов И.А. 238, 429
Лозинский М.О. 291
Локшин Б.В. 247
Лосев Г.А. 350
Луйксаар С.И. 46

М

Макрияннис А. 110, 306
Майданова И.О. 262
Макан С.Ю. 20
Макаревич И.Ф. 397
Макаренко А.Г. 471
Мамаева Е.А. 403
Маматюк В.И. 139

Масливец А.Н. 409
Масявичюс В. 546
Матевосян К.Р. 558
Межеричский В.В. 112, 356
Мельникова С.Ф. 416
Мильгизина Г.Р. 356
Миннигулов Ф.Ф. 213
Миняева Л.Г. 356
Мирзаев Ю.Р. 421, 490, 563
Миронов В.Ф. 429
Миронов Г.С. 452
Митрохин Р.В. 280
Михайловский А.Г. 435
Михайлопуло И.А. 325
Михальчук А.Л. 31, 503
Муллагалин И.З. 262
Муринов Ю.И. 373
Мусяенко О.А. 471
Мышкин В.А. 373

Н

Назаренко К.Г. 291
Наместников В.И. 540
Наркевич В.Б. 570
Нейландс О. 440
Немова Н.Н. 254
Никитченко В.М. 521
Нифонтов Ю.В. 593
Новиков Б.М. 229
Новиков В.Л. 79
Норавян А.С. 462, 527
Норицина М.В. 446
Нуркенов О.А. 259, 449

О

Олехнович Л.П. 384
Орлов В.Ю. 452
Осадчий С.А. 458

П

Палюлин В.А. 80
Пароникян Е.Г. 462, 527
Пархоменко В.И. 471
Пархоменко П.И. 471
Пашковский Ф.С. 389
Перекудов А.С. 247
Петров М.Л. 479
Пирогов С.В. 416
Плейер М.Р. 325
Повстяной В.М. 378
Повстяной М.В. 378

Погорелова И.П. 310
Подвязный О.В. 280
Поддубный И.С. 46
Подкопаева Т.Л. 325
Поплавская И.А. 484
Поройков В.В. 123
Потапов Г.П. 567
Пралиев К.Д. 130, 484

Р

Радченко О.С. 79
Раевский К.С. 570
Раззаков Н. 490
Режепов Ж. 225
Резников В.А. 496
Решетов П.В. 369
Романов С.В. 429
Рощупкина Г.И. 496
Рубинов Д.Б. 503
Русинов В.Л. 570
Русинов Г.Л. 176
Рыбина И.И. 340
Рыжова Е.А. 555

С

Сазонов А.А. 335
Саидходжаева Ш.А. 508
Сакилиди В.Т. 280
Салимов Б.Т. 300, 513
Самсонов В.А. 517
Сараев В.В. 274
Семенова Н.Н. 335, 446
Сергиевский А.В. 416
Сивкова Г.А. 373
Силин А.В. 521
Сиракян С.Н. 462, 527
Слабко О.Ю. 329
Смирнов С.К. 244
Смолий О.Б. 69
Соловьев А.С. 587
Сорокина И.В. 139
Спирихин Л.В. 373
Станкевич Г.С. 340
Строганова Т.А. 244
Супоницкий К.Ю. 552
Сыропятов Б.Я. 435

Т

Тамм Л.А. 540
Тихонов А.Я. 530
Толмачев А.А. 535

Толстиков Г.А. 139, 197, 262, 373, 458
Толстикова Т.Г. 139, 197
Торбеев В.Ю. 105
Торренс П.Ф. 325
Тришин Ю.Г. 540
Тумкявичюс С. 546
Тургунова А. 449
Турдыбеков К.М. 449
Турмухамбетов А.Ж. 313
Тюренков И.Н. 229
Тюрин Р.В. 356
Тюрина Л.А. 549

У

Усик Н.В. 229
Усманова С.К. 508
Ухин Л.Ю. 552

Ф

Фазылов С.Д. 259
Фалалеев А.В. 587
Фаляхов И.Ф. 391
Федорова О.В. 176
Филимонов Д.А. 123
Фисюк А.С. 555

Х

Хачатрян Д.С. 558
Хиля В.П. 147
Хоштария Т.Е. 155
Хужаев В.У. 490, 563
Хуторецкий В.М. 383

Ц

Целинский И.В. 416
Цыпин В.Г. 274

Ч

Чарушин В.Н. 162
Чашихина С.З. 567
Чернов С.В. 139
Чуев В.П. 521
Чупахин О.Н. 162, 176, 570

Ш

Шакиров М.М. 139, 197
Шакиров Р.Ш. 225, 421, 573

Шакирова У.Т. 421, 573
Шапошников С.Д. 416
Шаракаускайте Ж. 546
Шарифканов А.Ш. 578
Шахидоятов Х.М. 186
Шахкельдян И.В. 221
Швайка О.П. 350
Шварцберг М.С. 582
Шихалиев Х.С. 587
Шкляев В.С. 435
Шкляев Ю.В. 593
Шубников А.М. 269
Шульц Э.Э. 139, 197, 458

Ю

Ю В.К. 484
Юнусов М.С. 203, 300, 513